



DOCUMENTO PRINCIPAL

Solicitação para Incorporação de Tecnologia em Saúde no Sistema Único de Saúde (SUS) de COSENTYX® (secuquinumabe) na primeira linha de terapia biológica para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos tanto com manifestação predominantemente periférica quanto com manifestação predominantemente axial.

São Paulo, agosto de 2020.

CONTEÚDO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	13
2.1	Visão geral da doença.....	13
2.2	Subtipos clínicos de artrite psoriásica e critérios de classificação.....	13
2.3	Sinais e sintomas.....	15
2.4	Características radiológicas.....	16
2.5	Diagnóstico.....	16
2.5.1	Diagnóstico diferencial.....	17
2.5.2	Diagnóstico da AP de acordo com o PCDT,2018 e a consulta pública de atualização do PCDT (CONITEC,2020).....	17
2.6	Prognóstico.....	19
2.7	Epidemiologia.....	19
2.7.1	Proporção de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante ...	21
2.8	Tratamento.....	22
2.8.1	Tratamento farmacológico.....	22
2.9	Medição de resultados em saúde na artrite psoriásica.....	24
2.9.1	Métodos de pontuação e avaliação radiológica.....	26
2.9.2	Medidas de qualidade de vida.....	27
2.10	Esquemas de tratamento.....	28
2.10.1	<i>European League Against Rheumatism (EULAR)</i>	28
2.10.2	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do SUS de Artrite Psoriásica	29
2.11	Ônus da doença.....	30
2.11.1	Mortalidade.....	30
2.11.2	Comorbidades.....	32
2.11.3	Impacto da AP na atividade física, qualidade de vida e fadiga.....	36
2.11.4	Dor e qualidade de vida em pacientes com AP.....	37
2.11.5	Qualidade de vida em pacientes com AP precoce e AP bem estabelecida.....	38
2.11.6	Qualidade de vida em função dos vários tipos de AP.....	39
2.11.7	Qualidade de vida em doentes de AP com ou sem psoríase.....	39

2.11.8	Qualidade de vida na AP comparativamente a outras artrites inflamatórias	40
2.11.9	Impacto econômico	40
2.12	Necessidades médicas não atendidas	41
3	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	44
3.1	Características gerais do medicamento	44
3.2	Tempo de tratamento	45
3.3	Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas	45
3.4	Preço do medicamento	45
3.5	Indicação proposta	45
4	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	46
4.1	Tratamentos biológicos atuais disponíveis no SUS	46
5	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	48
5.1	Questão de pesquisa	48
5.2	Estratégia de busca	48
5.2.1	Fonte de dados	48
5.2.2	Vocabulário controlado	49
5.3	Crterios de elegibilidade dos artigos	50
5.4	Crterios de qualidade	50
5.5	Resultados da reviso sistemática da literatura	51
5.5.1	Seleção dos artigos	51
5.5.2	Caracterização geral dos estudos selecionados	53
5.5.3	Avaliação crítica dos estudos selecionados	54
5.6	Resultados da reviso sistemática da literatura	56
5.6.1	McInnes et al., 2020a – Estudo EXCEED	56
5.6.2	Strand et al., 2019	60
5.6.3	Mease et al., 2019	62
5.6.4	Lu et al., 2019	64
5.6.5	McInnes et al., 2018	66
5.6.6	Oelke et al., 2019	68
5.7	Evidências complementares	70

5.7.1	Mease et al., 2020 (resultados de 5 anos)	71
5.7.2	McInnes et al., 2020b (resultados de 5 anos)	72
5.7.3	Coates et al., 2020 (subanálise de atividade da doença)	74
5.7.4	Kivitz et al., 2019 (avaliação em 104 semanas)	75
5.7.5	Van der Hejde et al., 2020 (progressão radiográfica do FUTURE 5)	77
5.7.6	Baraliakos et al., 2020 (Estudo MAXIMISE)	79
5.7.7	Coates et al., 2019 (Análise combinada)	81
5.7.8	Comparações de secuquimumabe versus certolizumabe pegol	82
5.8	Considerações finais	85
6	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	90
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	91
7.1	Objetivo	91
7.2	Tipo de análise e justificativa	91
7.3	Perspectiva	91
7.4	População-alvo	91
7.5	Horizonte de tempo	91
7.6	Taxa de desconto	91
7.7	Comparadores	92
7.8	Regime posológico	92
7.9	Custos	93
7.10	Resultados do caso base	94
7.11	Análise de sensibilidade	95
7.12	Conclusão	97
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	98
8.1	Objetivo	98
8.2	Método	98
8.2.1	População de pacientes tratados no SUS	98
8.2.2	População de novos pacientes (entrantes) elegíveis a terapia biológica	100
8.2.3	Migração de pacientes entre as terapias biológicas	102
8.2.4	Descontinuação de pacientes	104

8.2.5	Número total de pacientes estimados.....	104
8.2.6	Custo dos medicamentos.....	107
8.3	Resultados do caso base	107
8.3.1	Análise de sensibilidade univariada e bivariada	108
8.4	Conclusão	110
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	111

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

Primeira linha de terapia biológica para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, tanto com manifestação predominantemente periférica quanto com manifestação predominantemente axial.

RESUMO EXECUTIVO

A artrite psoriásica (AP) é uma espondiloartrite crônica, considerada a segunda artrite inflamatória mais prevalente, após a artrite reumatoide, sendo que sua prevalência na população geral encontra-se entre 0,01% e 0,67%. Frequentemente, a AP está associada a um conjunto de comorbidades que incluem doença cardiovascular prematura, diabetes tipo 2, síndrome metabólica, obesidade, hipertensão, complicações infecciosas, risco de doença maligna, depressão e ansiedade.

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 AP. Entre os medicamentos biológicos disponíveis no SUS para o tratamento da AP destacam-se os agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) recomendados como primeira linha de terapia biológica e o inibidor da IL-17 (secuquinumabe) e o agente anti-TNF (certolizumabe pegol) recomendados como segunda linha de terapia biológica.

Cabe ressaltar que, na primeira avaliação do secuquinumabe em artrite psoriásica pela CONITEC (janeiro/2018), os membros do plenário decidiram pela incorporação do secuquinumabe no SUS para o tratamento da AP em pacientes adultos com resposta inadequada aos MMCDsc OU biológicos da classe anti-TNF, ou seja, secuquinumabe na 1ª linha de terapia biológica. No entanto, com a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de AP (outubro/2018), o secuquinumabe foi posicionado na segunda linha de terapia biológica; ou seja, após falha dos agentes anti-TNF.

Sendo assim, em 2019, a Novartis solicitou a incorporação de secuquinumabe na 1ª linha de terapia biológica para o tratamento da AP. Em sua avaliação, a CONITEC deliberou preliminarmente recomendar a ampliação de uso no SUS de secuquinumabe (150 mg) para o tratamento da AP ativa na 1ª linha de terapia biológica. Considerou-se que a partir das evidências disponíveis, que demonstraram que não há diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos biológicos para o tratamento de AP em pacientes virgens de anti-TNF, secuquinumabe 150 mg teria eficácia semelhante aos anti-TNF no tratamento de pacientes na primeira linha de biológicos da AP, além de

proporcionar uma importante economia estimada com a ampliação de uso da tecnologia no SUS.

No entanto, após a apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a CONITEC deliberou recomendar a não incorporação do secuquinumabe para o tratamento da AP ativa em pacientes adultos na primeira linha de terapia biológica, considerando que existem incertezas quanto à proporção de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante que utilizariam secuquinumabe no SUS, na dose de 300 mg, em primeira linha de biológicos da AP, levando ao dobro do custo unitário do medicamento e a um impacto orçamentário incremental.

A partir desse cenário, com o objetivo de dirimir a incerteza apontada pela CONITEC quanto à proporção de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante, a Novartis conduziu um painel de especialistas em artrite psoriásica, com seis líderes de opinião brasileiros, visando esclarecer a proporção desses pacientes na prática clínica. Segundo este painel de especialistas, realizado em agosto de 2020, há uma estimativa clara quanto à proporção de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante, na prática clínica, estimada entre 10% a 20%. Além disso, em busca na literatura, a Novartis identificou um estudo recente (julho/2020) com 2.540 pacientes diagnosticados com AP, dos quais 561 pacientes (22,1%) possuíam psoríase moderada a grave concomitante ($BSA \geq 10$), corroborando, portanto, com os resultados obtidos no painel de especialistas e com a premissa assumida no modelo de impacto orçamentário (20% dos pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante).

Ainda, considerando que o tratamento da artrite psoriásica é complexo devido à heterogeneidade no curso e apresentação da doença, com o acometimento cutâneo na forma de psoríase, dactilite, entesite, artrite periférica, axial e acometimento ungueal, nota-se que existe, portanto, uma clara necessidade de opções terapêuticas que consigam tratar a doença em sua totalidade. O secuquinumabe mostrou-se eficaz em todos os domínios envolvidos na artrite psoriásica, oferecendo um tratamento completo a este complexo paciente. Além disso, os ótimos resultados de secuquinumabe levaram recentes *guidelines* internacionais a mencionarem uma preferência aos agentes anti IL-17 frente aos agentes anti-TNF em pacientes com importante acometimento cutâneo.

Além da eficácia, um outro ponto que merece destaque e que direciona a escolha terapêutica do médico é o perfil de segurança de cada um dos biológicos, e há diferenças importantes entre elas relacionadas aos diferentes mecanismos de ação dos medicamentos frente a algumas doenças (tuberculose, insuficiência cardíaca e doenças desmielinizantes).

Desta forma, a Novartis vem por meio desta solicitar uma nova avaliação de incorporação de secuquinumabe na 1ª linha de terapia biológica para o tratamento da artrite psoriásica. Para tanto, apresenta novas evidências de eficácia e segurança de secuquinumabe *versus* os agentes anti-TNF, incorporados ao SUS. 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 150 mg, incluindo impostos, para a incorporação de secuquinumabe na indicação proposta.

Conforme apresentado na avaliação econômica, secuquinumabe 150 mg é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada às alternativas de biológicos já incorporados no SUS para o tratamento da artrite psoriásica. Tomando-se como base apenas a dose de manutenção, a economia gerada por ano por paciente pode variar de 30% (vs. adalimumabe) a 62% (vs. infliximabe), propiciando assim uma maior eficiência para o sistema de saúde, em relação ao tratamento dos pacientes com artrite psoriásica, com a sua incorporação na 1ª linha de terapia biológica. O cenário base mostrou ainda que, com base no custo ponderado de secuquinumabe 150mg/300mg, secuquinumabe apresenta-se como uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao infliximabe, golimumabe e etanercepte.

Além disso, os novos resultados da estimativa de impacto orçamentário mostraram que a incorporação de secuquinumabe, na primeira linha de terapia biológica, tem o potencial de gerar economia para o SUS, de aproximadamente R\$ 2 milhões no primeiro ano até R\$ 5 milhões no quinto ano ou aproximadamente R\$ 21 milhões acumulados ao longo de cinco anos. Em todos os cenários testados na análise de sensibilidade, o secuquinumabe gerou economia em todos os anos, mostrando-se, portanto, uma alternativa bastante atrativa e poupadora de recursos para o sistema de saúde brasileiro.

1 INTRODUÇÃO

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

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

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

Vale ressaltar que a decisão de incorporação de secuquinumabe foi embasada nas publicações dos ensaios clínicos randomizados FUTURE 1 e FUTURE 2, estudos de comparação indireta *versus* agentes anti-TNF e nas análises econômicas. As comparações indiretas demonstraram eficácia equivalente entre secuquinumabe e os medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS. Os estudos FUTURE 1 e FUTURE 2

demonstraram a superioridade de secuquinumabe *versus* placebo nos desfechos de eficácia e a sua equivalência no que se refere ao perfil segurança (CONITEC,2019a). Adicionalmente, a análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de secuquinumabe como alternativa aos agentes anti-TNF (ou seja, já na primeira linha de terapia biológica) poderia gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano. Portanto, o posicionamento de secuquinumabe apenas na falha dos agentes anti-TNF parece não ser aquele que proporciona tanto para os pacientes quanto para o SUS os melhores benefícios.

Considerando os pontos apresentados acima, em abril/2019, a Novartis realizou a submissão de um novo dossiê para a CONITEC, solicitando a incorporação de secuquinumabe já na primeira linha de terapia biológica [para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia com os MMCDsc (manifestação predominantemente periférica) e em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia aos AINEs (manifestação predominantemente axial)]. Para tanto, apresentou evidências científicas adicionais que demonstram eficácia semelhante do secuquinumabe frente aos biológicos disponíveis no SUS, além de novas análises econômicas, que reforçam os benefícios de secuquinumabe na 1ª linha de terapia biológica tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde.

Com base no relatório de recomendação da CONITEC [CONITEC,2019b], referente à avaliação do secuquinumabe na 1ª linha de terapia biológica, a CONITEC concluiu que secuquinumabe 150 mg é eficaz e seguro e indica ter eficácia semelhante aos anti-TNF no tratamento de pacientes na primeira linha de terapia biológica, com o potencial de gerar uma importante economia com a ampliação de uso da tecnologia no SUS, recomendando preliminarmente a ampliação de uso no SUS de secuquinumabe (150 mg) para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com persistência dos sintomas após terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroidais e medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos.

No entanto, após a apreciação das contribuições da consulta pública, a CONITEC concluiu que existem incertezas quanto à proporção de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante que utilizariam secuquinumabe no SUS, na dose de 300 mg, em primeira linha de terapia biológica, o que poderia gerar um impacto

orçamentário incremental e recomendou a não incorporação do secuquinumabe como 1ª linha de terapia biológica para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos. Sendo assim, conforme recomendação da CONITEC, foi publicada a Portaria nº 52 de 06 de novembro de 2019 (Diário Oficial da União - DOU nº 215, do dia 06 de novembro de 2019, Seção 1, pág. 195) que tornou pública a decisão de não incorporar o secuquinumabe como 1ª linha de terapia biológica para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, no âmbito do SUS.

Diante do cenário apresentado, com o objetivo de dirimir a incerteza apontada pela CONITEC quanto à proporção de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante, a Novartis conduziu um painel com seis especialistas em artrite psoriásica, líderes de opinião brasileiros, e realizou novas buscas na literatura.

Desta forma, a Novartis vem novamente solicitar a incorporação de secuquinumabe no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica, como 1ª linha de terapia biológica. Para tanto, apresenta neste documento:

- Novas evidências científicas que demonstram a eficácia equivalente entre secuquinumabe e os medicamentos anti-TNF incorporados na primeira linha de terapia biológica no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe);
- Novas análises econômicas, considerando o novo preço de secuquinumabe ofertado ao SUS.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

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

2.2 Subtipos clínicos de artrite psoriásica e critérios de classificação

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

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

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

Adaptado de Eroschenko et al., 2009.

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

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

Quadro 2. Critérios de CASPAR.

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

Fonte: Taylor et al. 2006.

2.3 Sinais e sintomas

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

Outros sintomas da artrite psoriásica incluem:

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

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

articulações afetadas e por vezes o envolvimento axial da coluna [Gladman et al., 2005; Gladman, 2006]. A AP é tipicamente irregular e imprevisível, alternando períodos de remissão com crises agudas [Gladman et al., 2001].

2.4 Características radiológicas

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

2.5 Diagnóstico

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

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

2.5.1 Diagnóstico diferencial

A AP deve ser distinguida de outras formas de artrite, especialmente da artrite reumatoide (AR), osteoartrose e artrite gotosa. Os indivíduos com AR podem apresentar nódulos reumatoides e sinais extra articulares sem a presença de entesite e envolvimento axial central [Balakrishnan & Madnani, 2013]. A osteoartrose envolve principalmente as articulações do joelho e do quadril [Balakrishnan; Madnani, 2013]. A artrite lúpica ocorre em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, afetando os punhos, mãos e joelhos [Balakrishnan & Madnani, 2013]. Uma tumefação aguda e dolorosa numa articulação pode ser observada numa artrite gotosa. A artrite gotosa é normalmente monoarticular, frequentemente envolvendo a articulação metatarsofalangeana. Um raio-X das articulações afetadas mostra áreas líticas com margens escleróticas descritas como “mordidas de rato” [Balakrishnan & Madnani, 2013]. O Quadro 3 apresenta as principais características que diferenciam a AP das demais artrites.

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

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

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

2.5.2 Diagnóstico da AP de acordo com o PCDT,2018 e a consulta pública de atualização do PCDT (CONITEC,2020)

Para o diagnóstico, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para artrite psoriásica recomenda a aplicação dos critérios CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis Study Group*), por apresentar maior acurácia diagnóstica e facilidade de aplicação na prática clínica [PCDT, 2018 e CONITEC,2020].

O diagnóstico da AP é baseado no reconhecimento de características clínicas e de imagem. Não existem exames específicos e quase 10% dos pacientes com AP têm fator reumatoide positivo em baixos títulos [PCDT, 2018 e CONITEC,2020].

A erosão óssea e cartilaginosa com formação de pontes ósseas é característica da AP. Neste sentido, radiografia simples, ultrassonografia (US), ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) ou cintilografia óssea podem auxiliar no diagnóstico de anomalias características da AP, como alterações do esqueleto axial, entesites, dactilites e sinovites. O acometimento articular da AP pode ocorrer isoladamente ou em associação:

1. Artrite periférica: dor e aumento de partes moles ou derrame articular em articulações periféricas ou alterações radiológicas, independentemente do método utilizado: radiografia, US, TC ou RM;
2. Artrite axial: O acometimento axial se manifesta clinicamente por dor em qualquer região vertebral ou pela presença de alteração em exame de imagem: sacroiliíte bilateral grau 2 a 4 ou unilateral grau 3 a 4 à radiografia simples, ou pelo menos um sindesmófito marginal/paramarginal em coluna lombar ou cervical²⁶, ou ressonância médica (RM) com edema de medula óssea;
3. Entesite: dor e presença de edema em enteses (local de inserção óssea de tendões, ligamentos ou cápsula articular) ou alterações em exames de imagem (radiografia simples, US, TC ou RM).
4. Dactilite: edema uniforme com ou sem dor e eritema, dos tecidos moles dos dedos das mãos ou dos pés.

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

ser atingido deve ser avaliado pelo *Minimal Disease Activity* (MDA) [PCDT, 2018; CONITEC,2020].

2.6 Prognóstico

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

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

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

2.7 Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos sobre AP são influenciados por uma série de fatores, tornando a estimativa da sua prevalência uma tarefa desafiadora [Setty; Choi, 2007]. Primeiro, é frequente que pacientes com psoríase moderada não sejam identificados

nestes estudos epidemiológicos. Segundo, a AP pode entrar num período de remissão e não ser diagnosticada durante um exame clínico. Além disso, os diversos critérios para classificação da AP dificultam a tarefa de comparar a prevalência da AP em diferentes estudos [Akgul; Ozgocmen, 2011]. As diferenças genéticas, fatores ambientais e tipo de populações em estudo podem também contribuir para a variação na prevalência [Hoff et al., 2015].

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

Quadro 4. Prevalência da AP na população geral.

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

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

A incidência da AP na população geral está compreendida entre 0,01 a 5,0 a cada 100.000 casos ao ano [PCDT,2018; CONITEC,2020]. O pico de incidência da AP ocorre entre a quarta e a quinta décadas de vidas [Trontzas et al., 2005] apresentando distribuição igual entre os gêneros [Wilson et al., 2009].

2.7.1 Proporção de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante

Uma busca na literatura, conduzida com o objetivo de identificar a proporção de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante, identificou dois estudos [Busquets-Pérez et al., 2012 e Tillett et al., 2020].

Busquets-Pérez e colaboradores (2012) conduziram um estudo transversal com 166 pacientes diagnosticados com AP, atendidos em departamento de reumatologia de um hospital espanhol, com o objetivo de estudar a prevalência de psoríase moderada a grave em pacientes com artrite psoriásica. O diagnóstico de AP foi baseado no critério CASPAR, e o diagnóstico de psoríase foi feito com subsequente confirmação de um dermatologista. A prevalência de psoríase moderada a grave relatada pelo estudo foi de 31,3% (52 de 166 pacientes) [Busquets-Pérez et al., 2012].

No outro estudo, publicado recentemente (julho/2020), Tillett e colaboradores conduziram um estudo transversal, em pacientes do mundo real com artrite psoriásica, em 9 países (Austrália, Canadá, França, Alemanha, Itália, Japão, Espanha, Reino Unido e EUA), com o objetivo de avaliar e quantificar os sintomas articulares e cutâneos nos pacientes com AP. Os dados foram coletados de 3.200 pacientes com artrite psoriásica, com a inclusão na análise de 2.703 pacientes que apresentaram informações completas, dos quais 2.540 pacientes possuíam a informação da área da superfície corporal disponível para análise. Conforme resultado do estudo, do total de 2.540 pacientes com AP, somente 561 pacientes (22,1%) possuíam psoríase moderada a grave concomitante ($BSA \geq 10$) [Tillett et al., 2020].

Além disso, a Novartis conduziu um painel de especialistas em artrite psoriásica, com seis líderes de opinião brasileiros, visando esclarecer a proporção de pacientes com artrite psoriásica que apresentam psoríase moderada a grave concomitante, na prática clínica. Segundo este painel de especialistas, realizado em agosto de 2020, há uma estimativa clara quanto à proporção de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante, na prática clínica, estimada entre 10% a 20%, sendo um consenso dos médicos que esse percentual não ultrapassa 20% na prática clínica, corroborando, portanto, com os resultados obtidos no estudo de Tillett e colaboradores (2020).

2.8 Tratamento

O tratamento objetiva a redução dos sintomas, a remissão ou o controle da atividade da doença (mínima – baixa atividade) oferecendo melhor qualidade de vida e evitando perda da capacidade funcional dos pacientes [CONITEC, 2020].

A abordagem ideal para a AP inclui tratamento farmacológico e não-farmacológico combinados. O tratamento não-farmacológico aborda o controle das comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e osteoporose), o abandono do tabagismo, controle do consumo de álcool, prática de exercícios físicos supervisionada e perda de peso, além do acompanhamento do paciente por uma equipe multidisciplinar. O tratamento farmacológico no SUS compreende o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o ibuprofeno e naproxeno; os glicocorticoides, como a prednisona e metilprednisolona; os imunossupressores como a ciclosporina; os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc) sulfassalazina, metotrexato e leflunomida; os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDbio) adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe [PCDT, 2018; CONITEC,2020].

2.8.1 Tratamento farmacológico

AINEs, glicocorticoides e imunossupressores

Em qualquer das etapas e linhas discriminadas para o tratamento dos pacientes com AP, anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) ou glicocorticoides podem ser prescritos para o controle sintomático, sempre em uso da menor dose pelo menor tempo possível [PCDT, 2018; CONITEC,2020].

Os AINEs ibuprofeno ou naproxeno incluídos no PCDT são utilizados no tratamento da AP com manifestações articulares com o intuito de promover o alívio de sinais e sintomas musculoesqueléticos [PCDT, 2018; CONITEC,2020]. Dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo avaliaram o uso de AINE em pacientes com AP e demonstraram melhora nos sinais e sintomas da doença a curto prazo placebo [Sarzi-Puttini et al., 2001; Kivitz et al., 2007]. Estudos comparativos não evidenciaram qualquer diferença de eficácia entre os diferentes AINEs [Lassus, 1976; Lonauer; Wirth,

1980; Leatham et al., 1982]. No entanto, é necessário considerar mais uma opção terapêutica para o tratamento de AP, principalmente no caso dos pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares e gastrointestinais [Kearney et al., 2006; Hernández-Díaz et al., 2006].

Injeções intra-articulares de corticoide podem ser utilizadas como terapia adjuvante nas manifestações localizadas da doença [PCDT, 2018; CONITEC, 2020]. Uma revisão sistemática concluiu que glicocorticoide intra-articular pode ser indicado, especialmente para pacientes com mono ou oligoartrite, e sob a forma sistêmica em casos que apresentem poliartrite com sinovite exuberante, sem resposta ou com contraindicação ao uso de AINE [Soriano et al., 2006].

Além dos AINEs e glicocorticoides, os imunossupressores como a ciclosporina também são recomendados no tratamento da AP [PCDT, 2018; CONITEC, 2020]. Porém, de acordo com os guidelines internacionais mais recentes, a ciclosporina não é recomendada para AP [Gossec, 2020].

Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc)

Os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc), tais como metotrexato, sulfassalazina e leflunomida, são usados como primeira etapa terapêutica para os casos de AP periférica (artrite, entesite ou dactilite) [PCDT, 2018; CONITEC, 2020].

No entanto, existem diferenças entre os *guidelines* internacionais e o PCDT no tratamento da AP. De acordo com o *guideline* internacional EULAR, na entesite não deve-se utilizar MMCDsc, e sim agentes biológicos após os AINEs. Já no caso de poliartrite, AINEs não devem ser utilizados. Importante também mencionar o tempo de tratamento para atingir melhora e alvo do tratamento (3 e 6 meses para MMCDsc, respectivamente). Para AINEs, 4 semanas para manifestação periférica e de 4 a 12 para manifestação axial [Gossec et al., 2020].

A evidência científica que suporta os benefícios clínicos e radiográficos do metotrexato na AP é escassa [Kingsley et al., 2012]. O estudo clínico MIPA (*The Methotrexate in Psoriatic Arthritis*), que avaliou a eficácia e segurança de MTX em 221 doentes com AP, não demonstrou evidência quanto à eficácia do tratamento na sinovite,

doença ativa em contagem de articulações, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), dor e resultados na escala HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) após 6 meses de tratamento [Kingsley et al., 2012]. O principal motivo para a descontinuação do tratamento em 16 doentes com AP foi o aparecimento de efeitos adversos, e em especial a toxicidade do MTX [Kingsley et al., 2012].

Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDbio)

O PCDT de AP inclui os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDbio): adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe (todos anti-TNF) na primeira linha de terapia biológica e os outros dois MMCDbio: secuquimumabe (IL-17) e certolizumabe pegol (anti-TNF) na segunda linha de terapia biológica, para os casos de AP axial e periférica. [PCDT, 2018 e CONITEC,2020].

Vale ressaltar que o *guideline* internacional EULAR possui recomendação diferente, com inclusão dos agentes anti IL-17 na primeira linha de terapia biológica e de forma preferencial se houver envolvimento da pele [Gossec et al., 2020].

2.9 Medição de resultados em saúde na artrite psoriásica

O grupo de trabalho para a AP, *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT 7 e 8), em colaboração com o GRAPPA, desenvolveu um conjunto de 6 indicadores (atividade da doença nas articulações periféricas e na pele, avaliação global do doente, avaliação da dor, função física e qualidade de vida relacionada à saúde) que devem ser incluídos em todos os ensaios clínicos da AP [Mease, 2009]. A fadiga é um indicador importante, avaliado através das seguintes escalas: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue* (FACIT-fatigue), *Krupp Fatigue Severity Scale* (KFSS), *Multidimensional Assessment of Fatigue* (MAF) e *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI). As medidas de resultados utilizadas na AP estão resumidas no Quadro 5. Estas medidas têm sido utilizadas em ensaios clínicos envolvendo pacientes com AP, pois avaliam de forma eficaz os sinais e sintomas nas articulações periféricas e na pele, a função, qualidade de vida, fadiga e dano estrutural determinado por Raios-X, permitindo uma boa distinção entre o tratamento ativo e placebo.

Quadro 5. Medidas de resultados em saúde na artrite psoriásica.

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

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

*DAS28 também é reagente de fase aguda; **Índice MDA também avalia pele.

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

2.9.1 Métodos de pontuação e avaliação radiológica

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

Índice funcional de Steinbrocker modificado:

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

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

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

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

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

Índice de Raterger na artrite psoriásica:

A pontuação de classificação PARS (*Psoriatic Arthritis Ratingen Score*) foi desenvolvida especificamente para a avaliação radiográfica de indivíduos com AP. Este

escore inclui 40 articulações nas mãos e pés e todas as articulações são avaliadas e quantificadas separadamente em termos de destruição e proliferação de danos. O índice de destruição é baseado na área de superfície destruída na articulação, numa escala de 0-5. O índice de proliferação avalia qualquer tipo de proliferação óssea associada à AP numa escala de 0-4. O índice de destruição (0-200) e índice de proliferação (0-160) são adicionados resultando num score final de 0-360 para cada doente [van der Heijde et al., 2005].

2.9.2 Medidas de qualidade de vida

Existem vários instrumentos que permitem captar e avaliar o impacto que a AP tem na qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL). A qualidade de vida pode ser categorizada como genérica ou específica para uma patologia. As medidas genéricas podem ser aplicadas a um vasto conjunto de doenças, sendo usadas para avaliar a saúde geral, inclusive as comorbidades; as medidas de HRQoL específicas por doença focam-se em fatores específicos relevantes para a patologia em avaliação e podem ser mais sensíveis às respostas ao tratamento (Gossec et al., 2014; Mease, 2009). Um resumo das medidas HRQoL gerais e específicas para a AP pode ser encontrado no Quadro 6.

Quadro 6. Sumário das medidas de HRQoL gerais ou específicas para psoríase e artrite psoriásica.

Instrumento	Descrição / comentários
<i>Instrumentos Genéricos</i>	
SF-36	<ul style="list-style-type: none"> – Questionário com 36 itens que avalia 8 domínios (função física, limitações físicas, dor, percepção do estado de saúde, vitalidade, dinâmica social, limitações emocionais e psicológicas, e saúde mental) que podem ser combinadas de forma a obter uma avaliação física e mental. – Simples de ser preenchido pelos pacientes.
HAQ	<ul style="list-style-type: none"> – O teste completo HAQ tem 5 dimensões genéricas centradas no doente (prevenção da incapacidade funcional, prevenção da dor e desconforto, prevenção de efeitos adversos do tratamento, manter custo-efetividade do tratamento e prevenção da morte). – O teste abreviado HAQ foca-se na incapacidade física do doente (HAQ-DI; 20 questões com 8 subescalas quantificadas de 0-3), dor (VAS 0-100) e saúde geral do doente (VAS 0-100). – Fácil de preencher pelos doentes (aproximadamente 5min para a versão abreviada e 20-30min para a versão completa do HAQ). – Amplamente utilizado, traduzido e validado em várias línguas, correlacionado com um amplo conjunto de medidas relacionadas com saúde, preditor de produtividade, mobilidade, consumo de recursos, custos e morte.
NHP	<ul style="list-style-type: none"> – Inclui dor, atividade física, energia, qualidade do sono, isolamento social, e reação emocional. – Os itens avaliados no NHP têm ligação às categorias ICF relativas à função corporal, participação em atividade física e fatores ambientais.

Instrumento	Descrição / comentários
EuroQoL, EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> – 5 itens que avaliam dimensões tais como: mobilidade, autocuidados em saúde, atividades habituais, dor/desconforto, ansiedade/depressão, avaliação geral do estado de saúde (VAS com 100 cm) – Questionário com menos perguntas em relação a qualquer outro HRQoL, demorando menos de 5 min a ser completado. – 16 itens que podem ser transpostos a categorias ICF (4 a funções corporais e 12 a participação em atividades).
Instrumentos específicos	
HAQ-SK	<ul style="list-style-type: none"> – Consiste num questionário HAQ de pequena extensão com 3 questões adicionais sobre o impacto da artrite psoriásica na função e uma escala VAS de 15cm para a gravidade da psoríase – Não avalia impacto social ou psicológico da artrite psoriásica
PsAQoL	<ul style="list-style-type: none"> – 20-Itens que constituem um instrumento de verdadeiro/falso derivado de entrevistas com doentes de AP focando-se em 4 áreas: reação ao diagnóstico, mudanças na vida cotidiana, adaptação e aceitação, e preocupações com o futuro) – Fácil de administrar (3-4 min para completar), consistente com outros testes
PSAID	<ul style="list-style-type: none"> – Questionário preliminar para avaliar o impacto da AP na vida dos doentes, sendo resultado de uma iniciativa conjunta de 13 países e da EULAR. Existem duas versões disponíveis: uma para a prática clínica (PsAID-12) com 12 domínios, e uma para ensaios clínicos (PsAID-9) com 9 domínios. O novo instrumento de 2014 ainda aguarda validação adicional.

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

2.10 Esquemas de tratamento

2.10.1 European League Against Rheumatism (EULAR)

Recentemente ocorreu a atualização das recomendações do *guideline* de tratamento da AP, publicado pelo EULAR, uma das mais importantes organizações internacionais de Reumatologia [Gossec et al., 2020].

Essas recomendações fornecem uma estratégia de tratamento para terapias farmacológicas. Conforme o *guideline* os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e injeções de glicocorticoide local são propostos como terapia inicial; para pacientes com artrite e fatores prognósticos ruins, como poliartrite ou monoartrite / oligoartrite acompanhadas por fatores como dactilite ou dano articular, o rápido início dos MMCDsc é recomendado. Se o objetivo do tratamento não for alcançado com essa estratégia, um MMCDbio (anti-TNF, IL -17A ou IL-12/23) deve ser iniciado, com preferência para a anti IL-17 se a pele for relevante. Se a manifestação axial predominar, um anti-TNF ou IL-17A deve ser iniciado como primeira linha dos medicamentos modificadores do curso da doença [Gossec et al., 2020].

2.10.2 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do SUS de Artrite Psoriásica

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de artrite psoriásica no SUS (PCDT, 2018), consta em fase de atualização, conforme Relatório de Recomendação da Consulta Pública nº22 de 15/06/2020. Segundo a recomendação da CP para atualização do PCDT [CONITEC, 2020], as opções disponíveis como tratamento farmacológico são: anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno e naproxeno), glicocorticoides (prednisona e metilprednisolona), imunossupressores (ciclosporina); MMCDsc (sulfassalazina, metotrexato e leflunomida) e os MMCDbio (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquimumabe) [CONITEC, 2020].

Os medicamentos biológicos constituem uma adequada opção terapêutica nos casos de pacientes não respondedores, intolerantes ou que apresentam contraindicações ao uso da terapia convencional. Nesses casos, o PCDT estabelece o uso de medicamentos biológicos, com a indicação de adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe como 1ª linha de terapia biológica, enquanto que o secuquimumabe e o certolizumabe pegol foram propostos como 2ª linha de terapia biológica após falha, intolerância ou contraindicação ao uso de adalimumabe, etanercepte, golimumabe ou infliximabe.

De acordo com a recomendação da CP para atualização do PCDT o tratamento de pacientes com AP no SUS deve seguir o fluxograma abaixo (Figura 1).

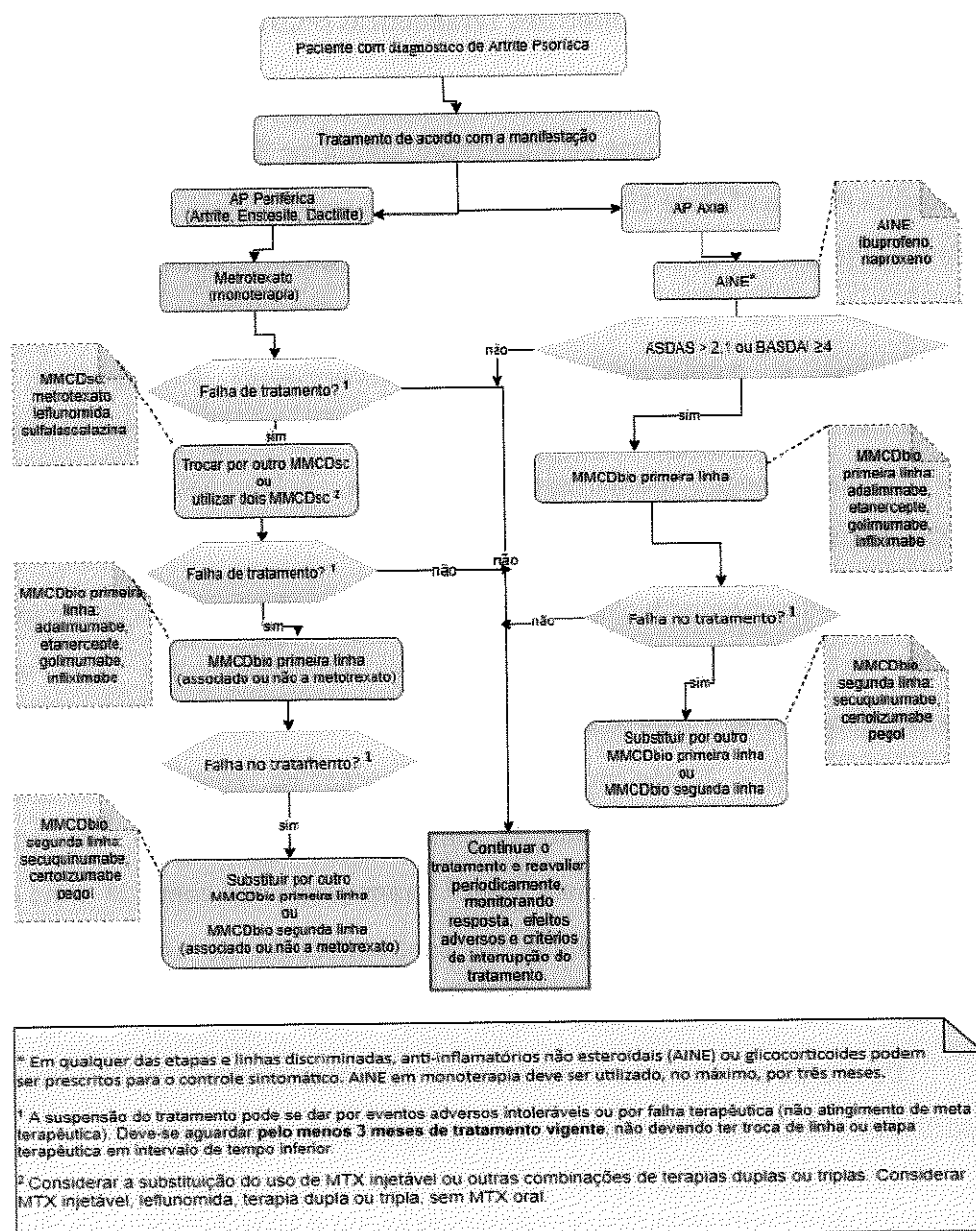


Figura 1. Fluxograma de tratamento da artrite psoriásica.

Adaptado do Relatório de Recomendação da Consulta Pública sobre a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de artrite psoriásica (CONITEC, 2020).

2.11 Ônus da doença

2.11.1 Mortalidade

As principais causas de morte em doentes com AP foram as doenças cardiovasculares, do sistema respiratório, doença maligna e ferimentos (Quadro 7). Em todos os estudos que reportaram causas de morte associadas à AP observou-se que a doença cardiovascular foi a principal, entre todas as restantes, à exceção de um estudo

que apontou para a infecção como principal causa de morte em 33% dos indivíduos [Mok et al., 2011].

Quadro 7. Frequência das causas de morte em doentes com AP reportadas em vários estudos.

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

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

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

Em outro estudo realizado em Hong Kong, utilizando registos hospitalares locais, a TMN ajustada ao gênero e idade foi de 1,59% mais alta nas mulheres com 1,96 (95% IC 1,14-2,77) do que nos homens com 1,40 (95% IC 0,89-1,90) [Mok et al., 2011]. O Quadro 8 resume os estudos de mortalidade na artrite psoriásica.

Quadro 8. Estudos de mortalidade na artrite psoriásica.

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

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

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

2.11.2 Comorbidades

As comorbidades mais importantes associadas à AP incluem doença cardiovascular prematura, diabetes tipo 2, síndrome metabólica, obesidade, hipertensão, complicações infecciosas, risco de doença maligna, depressão e ansiedade (Tabela 1). Num estudo observacional, a prevalência de comorbidades foi relativamente alta numa amostra de 631 doentes, 42% dos quais reportando ≥ 3 comorbidades [Husted et al., 2013].

Tabela 1. Comorbidades na artrite psoriásica.

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

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

Fonte: Husted et al., 2013.

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

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

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

Adaptado de Khraishi et al., 2011.

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

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

Doença cardiovascular

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

uma prevalência mais alta das seguintes comorbidades nos pacientes com AP: Doença cardíaca isquêmica (18,95% vs. 14,49% $p < 0,0001$), valvulopatia (6,99% vs. 5,10% $p < 0,0001$), Insuficiência Cardíaca Crônica (5,98% vs. 4,61% $p < 0,001$), cardiomiopatia (1,28% vs. 0,80% $p < 0,010$), doença coronária (2,53% vs. 1,99% $p = 0,053$) e doença vascular periférica (4,87% vs. 3,68% $p = 0,001$) – comparativamente ao grupo controle [Kibari et al., 2014].

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

Depressão e ansiedade

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

Em outro estudo, foram observados resultados idênticos na AR, AP e em pacientes com AP com poliartrite [Kotsis et al., 2012]. Um estudo comparativo, que teve por objetivo avaliar a qualidade de vida em pacientes com AP periférica, AP axial e EpA axial, demonstraram que a prevalência da depressão foi mais elevada entre

pacientes com artrite periférica com e sem envolvimento axial (40%) comparativamente a pacientes com EpA axial (24%) [Danve et al., 2014]. As taxas de ansiedade e de depressão são significativamente mais elevadas em pacientes com AP (36,6% e 22,2%, respectivamente) do que em pacientes com psoríase (24,4% e 9,6%; $p = 0,012, 0,002$) [McDonough et al., 2014]. A depressão e/ou ansiedade foram associadas a uma taxa de desemprego mais elevada, maior número de articulações com doença inflamatória ativa, disfunção física, dor e fadiga [McDonough et al., 2014].

Osteoporose

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

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

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

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

Um estudo piloto sobre a disponibilidade que o paciente teria para pagar um medicamento para a AP, observou que os 4 principais domínios com maior impacto no paciente eram: conforto físico (88%), saúde emocional (63%), sono (60%) e trabalho

(57%) [Hu et al., 2010]. Num inquérito da *National Psoriasis Foundation*, os doentes com psoríase e AP concomitante reportaram ter dificuldades em fazer uso das suas mãos (66%), permanecer de pé durante longos períodos de tempo (64%) e dificuldade em andar (63%) [Krueger et al., 2001].

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

2.11.4 Dor e qualidade de vida em pacientes com AP

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

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

(FSS) foi de 36,8% e 27,4%, respectivamente para a SF-36 e escala de saúde mental) [Husted et al., 2009].

Os pacientes com AP sofrem dor substancial, rigidez grave nas articulações durante várias horas (normalmente durante o período da manhã), mobilidade e função física geral reduzidas, baixa qualidade de vida, perda substancial de produtividade e outros sintomas relacionados com a doença [Husted et al., 2001].

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

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

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

Um estudo coletou os resultados reportados de 3.139 pacientes, por meio de plataformas digitais, com o objetivo de avaliar o comprometimento funcional (social, físico, emocional, cognitivo) dos pacientes acometidos pela AP. De um total de 15.390 relatos reportados pelos pacientes, 81,5% dos pacientes citaram o comprometimento físico (dor, problemas musculoesqueléticos, gastrointestinais, dermatológicos, respiratórios, distúrbios do sono, ganho ou perda de peso) seguido por 50,7% dos

pacientes reportando comprometimento emocional (ansiedade, depressão, tristeza, frustração), 20% citaram comprometimento cognitivo (impulsividade, problemas mentais, de coordenação, de memória) 8,1% mencionaram o comprometimento das atividades diárias (performance no trabalho, escola, absenteísmo, problemas para realizar o auto-cuidado) e 5,6% relataram comprometimento social (falta de independência, relacionamentos pessoais e atividades sociais) [Sunkureddi et al., 2018].

2.11.6 Qualidade de vida em função dos vários tipos de AP

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

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

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

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

2.11.8 Qualidade de vida na AP comparativamente a outras artrites inflamatórias

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

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

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

2.11.9 Impacto econômico

Além do impacto humanístico, a artrite psoriásica representa um ônus econômico substancial para o paciente e a sociedade. As manifestações clínicas contribuem para os custos diretos atribuíveis à utilização de recursos em saúde [Lee et al., 2010]. Uma revisão sistemática conduzida por Burgos-Pol e colaboradores (2016) em cinco países europeus revelou que o custo anual por paciente para AP variou de US\$10.924 a US\$17.050, sendo que os custos diretos foram o componente mais caro [Burgos-Pol et al., 2016].

Existem evidências de que os níveis de desemprego (20-50%) e de incapacidade no trabalho (16-39%) são altos e associados a maior duração da doença, piora da função física, alto dano articular, baixo nível educacional, sexo feminino, doença aterosclerótica e

realização de trabalho manual [Tillett et al., 2012]. Essa incapacidade no trabalho, sob a forma de absenteísmo e presenteísmo tem inevitavelmente um impacto na qualidade de vida e financeiro para o paciente e para a sociedade como um todo, e são importantes medidas de resultado da qualidade de vida centrado no paciente com artrite psoriásica [Tillett et al., 2012]. A fadiga foi relatada por metade dos pacientes com AP e contagem das articulações, contagem das articulações inchadas, contagem de entesite, dor nas costas e depressão foram maiores ou mais frequentes nos pacientes que relataram fadiga [Walsh et al., 2014]. Já os custos indiretos da doença estão relacionados à incapacidade e perda de produtividade [Lee et al., 2010]. As taxas de emprego entre pacientes com AP no estudo de Burgos-Pol et al. (2016) variaram de 54% a 63%, taxas menores do que aquelas encontradas na população geral [Burgos-Pol et al., 2016].

2.12 Necessidades médicas não atendidas

O tratamento da artrite psoriásica é complexo devido à heterogeneidade no curso e apresentação da doença, muitas vezes resultando em atraso diagnóstico. Para lidar com essa complexidade, é importante identificar a atividade da doença em cada um dos domínios e guiar o tratamento através daquele com maior atividade [Ritchlin et al., 2017]. Os seis domínios classicamente presentes na doença são o acometimento cutâneo na forma de psoríase, dactilite, entesite, artrite periférica, axial e acometimento ungueal, sendo muito comum o envolvimento de diversos domínios no mesmo paciente [Coates et al., 2016]. Há, portanto, uma clara necessidade de opções terapêuticas que consigam tratar a doença em sua totalidade.

O secuquinumabe mostrou-se eficaz em todos os domínios envolvidos na artrite psoriásica, oferecendo um tratamento completo a este complexo paciente. É o único biológico a realizar estudo com *endpoint* primário voltado para a manifestação axial da artrite psoriásica, comprovando sua eficácia nesta população [Baraliakos et al., 2020]. Há também estudos desenhados para avaliar diretamente a resposta ungueal, com respostas bastante superiores ao placebo [Reich et al., 2019]. Ainda, em ensaios comparativos diretos, secuquinumabe mostrou-se ser superior ao uestequinumabe e etanercepte em estudos de psoríase [Langley et al., 2014; Thaçi et al., 2015], resultados

avaliados também na artrite psoriásica, onde observou-se respostas melhores do secuquinumabe frente ao adalimumabe na pele, com eficácia ao menos similar na articulação periférica, entesite e dactilite e menor descontinuação de pacientes durante o período do estudo [McInnes et al., 2020a]. Estes resultados levaram a recentes *guidelines* internacionais mencionarem uma preferência ao mecanismo anti IL-17 frente aos agentes anti-TNFs em pacientes com importante acometimento cutâneo [Gossec et al., 2020].

Além da eficácia, um ponto crucial que guia a escolha terapêutica é o perfil de segurança de cada um dos biológicos, e há diferenças importantes entre elas relacionadas aos diferentes mecanismos de ação dos medicamentos. Sabe-se que o TNF, ao contrário da IL-17, é uma citocina indispensável na formação do granuloma, estrutura multicelular constituída principalmente por macrófagos e linfócitos e essencial na defesa contra o *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo causador da tuberculose [Algodo et al., 2003; Arbues et al., 2020]. Usando um modelo de granuloma *in vitro*, autores mostraram que o etanercepte, e principalmente o adalimumabe, interferiram na capacidade do granuloma em manter a dormência do *Mycobacterium tuberculosis*, enquanto os índices do secuquinumabe foram semelhantes ao placebo [Arbués et al., 2020]. Este dado encontra correlação clínica: estudos mostraram mais de 4.000 pacientes tratados nas três indicações do secuquinumabe sem nenhum caso de reativação de tuberculose [Van de Kerkhof et al., 2016; Marzo-Ortega et al., 2017; Kavanaugh et al., 2017], enquanto diversos relatos na literatura mostram a maior incidência de tuberculose em pacientes tratados com anti-TNF [Cantini et al., 2014; Navarra et al., 2014; Tubach et al., 2009, Minozzi et al., 2016; Ai et al., 2015; Souto et al., 2014; Gómez-Reino et al., 2003], que pode estar aumentada em até 4 vezes [Askling et al., 2005]. O *screening* prévio e o tratamento para TB latente reduziram o risco de TB ativa associada aos anti-TNFs, mas não o eliminaram [Gómez-Reino et al., 2007; Baddley et al., 2018]. Considerando que no Brasil em 2018 houve 73 mil casos de tuberculose reportados, e que a média nas capitais do país passou de 53 novos casos por 100 mil habitantes, com algumas regiões ultrapassando 80 novos casos por ano (Manaus, Rio de Janeiro, Porto Alegre e Recife) [MS,2020], é importante fornecer ao médico uma terapia de primeira escolha que não aumente as chances de reativação do bacilo.

A avaliação de segurança das medicações utilizadas para o tratamento da artrite psoriásica é especialmente importante ao analisarmos as diversas comorbidades que estes pacientes apresentam. Dentre elas, os eventos cardiovasculares têm destaque [Peluso et al., 2018; Husted et al., 2013; Jamnitsk et al., 2013]. Torna-se essencial, deste modo, oferecer aos médicos uma alternativa de tratamento de primeira linha que não tenha contraindicações nestes pacientes. Sabe-se que os medicamentos anti-TNF requerem cautela para serem prescritos em pacientes com insuficiência cardíaca devido a relatos de eventos adversos sérios, incluindo piora e novo episódio de insuficiência cardíaca, enquanto que o secuquinumabe não possui contraindicações neste perfil de pacientes, conforme bula dos medicamentos. Em casos mais graves, de insuficiência cardíaca NYHA graus III e IV, deve-se evitar o uso de anti-TNF [Hesling et al., 2015]. De modo semelhante, cautela também é sugerida no tratamento de pacientes com artrite psoriásica e doenças desmielinizantes com TNF, e o secuquinumabe não possui contraindicação neste perfil de pacientes, conforme bula dos medicamentos.

Devido ao tratamento completo oferecido pelo secuquinumabe, em conjunto com o ótimo perfil de segurança em diferentes perfis de pacientes, propomos a inclusão do secuquinumabe para pacientes adultos já na primeira linha de terapia biológica.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

3.1 Características gerais do medicamento

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

COSENTYX® (secuquinumabe) está aprovado pela ANVISA-MS desde 28/12/2015 sob o número de registro 1.0068.1122 [Anexo 1]. A 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 N° 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.

A indicação para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica foi publicada no DOU de 30 de maio de 2016 (Resolução-RE n° 1.394 de 25 de maio de 2016) [Anexo 2]. As principais características do medicamento estão descritas no Quadro 9. A sua bula completa se encontra no Anexo 3 deste documento.

Quadro 9. Características do secuquinumabe.

Tipo	Medicamento
Nome do princípio ativo	secuquinumabe
Nome comercial	Cosentyx®
Composição	Cada caneta preenchida de Cosentyx® contém 150mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável. Excipientes: trealose di-hidratada, histidina/cloridrato de histidina monoidratado, metionina, polissorbato 80, água pura para injetáveis.
Forma da Administração	Via subcutânea
Posologia na artrite psoriásica	Para pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante, ou que são respondedores inadequados a anti-TNF, a dose recomendada é de 300 mg, com dose inicial nas semanas 0, 1,

	<p>2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção. Cada dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg.</p> <p>Para outros pacientes, a dose recomendada é de 150 mg por injeção subcutânea, com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção. Com base na resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 300 mg.</p>
Apresentações disponíveis	Cosentyx® 150 mg/mL solução injetável – embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas.

Fonte: Bula do medicamento (Anexo 3).

3.2 Tempo de tratamento

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

3.3 Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas

Não há necessidade do uso de tecnologias adicionais.

3.4 Preço do medicamento

COSENTYX® (secuquinumabe) 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 4) 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.

3.5 Indicação proposta

Primeira linha de terapia biológica para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, tanto com manifestação predominantemente periférica quanto com manifestação predominantemente axial.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Conforme o PCDT vigente de AP (PCDT,2018) e o relatório da consulta pública de atualização do PCDT de AP (CONITEC,2020), os medicamentos biológicos constituem uma adequada opção terapêutica nos casos de pacientes não respondedores, intolerantes ou que apresentam contraindicações ao uso da terapia convencional (AINEs ou MMCDsc). Nesses casos, o PCDT estabelece o uso de medicamentos biológicos, com a indicação de adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe como 1ª linha de terapia biológica, enquanto que o secuquinumabe e o certolizumabe pegol foram propostos como 2ª linha de terapia biológica após falha, intolerância ou contraindicação ao uso de adalimumabe, etanercepte, golimumabe ou infliximabe.

Recentemente o citrato de tofacitinibe foi avaliado pela CONITEC e recebeu recomendação para incorporação no SUS, conforme a Portaria nº 28, de 19 de agosto 2020, que tornou pública a decisão de incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos. No entanto, esta tecnologia ainda não está disponível no SUS e, portanto, não foi considerada no presente documento.

4.1 Tratamentos biológicos atuais disponíveis no SUS

Como descrito acima, no âmbito do SUS, os agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) são alternativas de tratamento para os pacientes com artrite psoriásica ativa com resposta inadequada aos AINEs ou MMCDsc. O secuquinumabe e o certolizumabe pegol são alternativas de tratamento na falha de adalimumabe, etanercepte, golimumabe ou infliximabe.

O Quadro 10 apresenta os medicamentos biológicos indicados para o tratamento da AP, além do secuquinumabe, incorporados no SUS.

Quadro 10. Biológicos para o tratamento da artrite psoriásica, além do secuquinumabe, disponíveis no SUS.

Descrição	Adalimumabe	Certolizumabe	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe
Mecanismo de ação*	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF
Via de administração*	SC	SC	SC	SC	IV
Posologia recomendada na Artrite Psoriásica*	40 mg, por via subcutânea, a cada duas semanas (no máximo 2 vezes/mês).	400 mg por via subcutânea na semana 0, 2, 4, e, posteriormente 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas	50 mg, por via subcutânea, a cada semana (no máximo quatro vezes/mês).	50 mg administrados na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês.	5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, a cada 8 semanas.
Apresentações*	Seringa preenchida de 40 mg.	Seringa solução injetável 200 mg/mL	Frasco-ampola de 25 mg e 50 mg, seringa preenchida de 50 mg.	Caneta aplicadora (0,5ml) com 50 mg de golimumabe.	Frasco-ampola de 100 mg/10 ml.
Preço de venda ao Ministério da Saúde***	Unidade de 40mg: R\$ 439,87	Unidade de 200mg: R\$ 426,96	Unidade de 50mg: R\$ 262,26	Unidade de 50mg: R\$ 1.142,70	Unidade de 100mg: R\$ 797,73

PCDT de AP [PCDT, 2018; CONITEC,2020].***Diário Oficial da União (DOU) referente a compra realizada pelo Ministério da Saúde de adalimumabe (DOU:06/07/2020), certolizumabe (Relatório de recomendação n°486 de certolizumabe pegol para o tratamento da artrite psoriásica – novembro/2019 –CONITEC,2019c), etanercepte (DOU:14/01/2020), golimumabe (DOU:23/12/2019), infliximabe (DOU:20/12/2019).

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 artrite psoriásica. Para tanto a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Quadro 11).

Quadro 11. Questão Estruturada no Formato PICO.

População	Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa
Intervenção	Secuquinumabe
Comparador	Adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe
Desfecho	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, meta-análises, ensaios clínicos controlados randomizados e estudos observacionais.

Pergunta: *O uso do secuquinumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com artrite psoriásica ativa, quando comparado ao uso de adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe?*

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fonte de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até julho 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 3). 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. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 4.

Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da patologia	Linha da intervenção
PUBMED	(("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriatic Arthropathies" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Arthritis, Psoriatic"))	(("secukinumab" [Supplementary Concept] OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457" OR "secukinumab"))
LILACS	("Artrite Psoriásica" OR "Arthritis, Psoriatic" OR "Artritis Psoriásic")	("secukinumab" OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457")
CRD	(Psoriatic Arthritis)	(secukinumab OR Cosentyx)
BIBLIOTECA COCHRANE	(Arthritis, Psoriatic)	(secukinumab OR Cosentyx)

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

Tabela 4. Detalhes das estratégias de busca simples.

PUBMED (("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriatic Arthropathies" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Arthritis, Psoriatic")) AND (("secukinumab" [Supplementary Concept] OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457" OR "secukinumab")) Resultados: 284 títulos.
LILACS (("Artrite Psoriásica" OR "Arthritis, Psoriatic" OR "Artritis Psoriásic") AND ("secukinumab" OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457")) Resultado: 2 títulos.
CRD (Psoriatic Arthritis) AND (secukinumab OR Cosentyx) Resultados: 2 títulos.
COCHRANE (Arthritis, Psoriatic) AND (secukinumab OR Cosentyx) Resultados: 8 títulos (revisão completa).

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

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 artrite psoriásica por meio de revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, meta-análises, ensaios clínicos controlados randomizados e estudos observacionais.
- 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, etanercepte, golimumabe e infliximabe, disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da artrite psoriásica em pacientes adultos como 1ª linha de terapia biológica, e que apresentaram dados disponíveis para pacientes *naïves* de tratamento com biológico.

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.

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, 298 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 35 citações para leitura na íntegra. Destas, seis citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 2; Tabela 5).

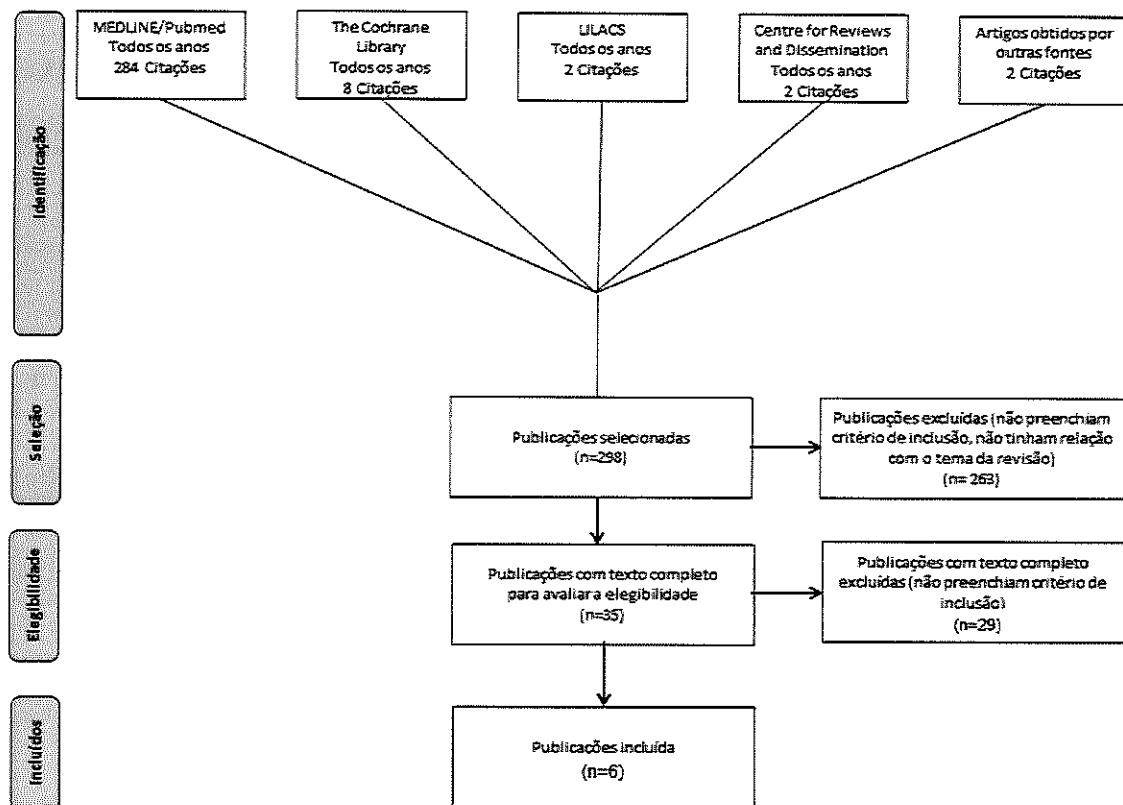


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança.

Foram selecionados seis estudos para inclusão na revisão sistemática (Tabela 5).

Tabela 5. Estudos incluídos na revisão sistemática.

Tipo de estudo	Estudo / Autores	Publicação	Ano
Revisões Sistemáticas e Meta-análises / MAIC	Strand et al.	Journal of Comparative Effectiveness Research	2019
	Mease et al.	European Journal of Rheumatology	2019
	Lu et al.	Seminars in Arthritis and Rheumatism	2019
	McInnes et al.	Journal of Comparative Effectiveness Research	2018
Ensaio clínico randomizados	McInnes et al.	The Lancet	2020a
Estudos observacionais	Oelke et al.	Journal of Comparative Effectiveness Research	2019

MAIC: *Matching-adjusted indirect comparison*

5.5.2 Caracterização geral dos estudos selecionados

Foram selecionados seis estudos para inclusão nesta revisão, conforme resumidos na Tabela 6.

Tabela 6. Estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor,ano	Tipo/desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos principais
McInnes et al., 2020a (EXCEED)	ECR, duplo-cego, multicêntrico, de fase III	Pacientes com artrite psoriásica <i>naïves</i> de tratamento com biológicos	Secuquinumabe	Adalimumabe	ACR20; ACR50, PASI90; HAQ-DI, resolução da entesite e segurança
Strand et al., 2019	<i>Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)</i>	Pacientes com AP <i>naïves</i> de tratamento com biológicos	Secuquinumabe	Infliximabe	ACR20; ACR50; ACR70 em 16 semanas
Mease et al., 2019	<i>Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)</i>	Pacientes com AP <i>naïves</i> de tratamento com biológicos	Secuquinumabe	Etanercepte	ACR20; ACR50; ACR70 em 12 e 24 semanas
Lu et al., 2019	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes com artrite psoriásica	Secuquinumabe	Adalimumabe; Golimumabe; Etanercepte; Infliximabe	ACR20 ¹ ; PASI75 ¹ ; EA e EA grave período de indução (≥24 semanas)
Oelke et al., 2019	Estudo observacional retrospectivo	Pacientes com artrite psoriásica	Secuquinumabe	Adalimumabe; Etanercepte; Golimumabe	Descontinuação; persistência e adesão, em pacientes <i>naïves</i> de biológico
McInnes et al., 2018	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes com artrite psoriásica	Secuquinumabe	Adalimumabe; Golimumabe; Etanercepte; Infliximabe	ACR20, ACR50, ACR70, PASI50, PASI75, PASI90 e PsARC em 16 semanas

ACR 20=pelo menos 20% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR 50=pelo menos 50% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR 70=pelo menos 70% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ECR=Ensaio Clínico Randomizado; HAQ-DI= *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; PASI50= pelo menos 50% de melhora no critério *Psoriasis Area and Severity Index* PASI75= pelo menos 75% de melhora no critério *Psoriasis Area and Severity Index*; PASI90= pelo menos 90% de melhora no critério *Psoriasis Area and Severity Index*; EAs: eventos adversos; PsARC: *Psoriatic Arthritis Response Criteria*. ¹Apenas dados para pacientes *naïves* de tratamento com biológicos.

5.5.3 Avaliação crítica dos estudos selecionados

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos clínicos incluídos na revisão sistemática é apresentada nas Tabelas 7, 8 e 9.

Tabela 7. Qualidade metodológica do ensaio clínico randomizado incluído.

Checklist metodológico para ECRs incluídos	Identificação do estudo
Seção I – Validade interna	McInnes et al. 2020a (EXCEED)
1.1 O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S
1.2 A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S
1.3 Houve sigilo da alocação?	S
1.4 Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	S
1.5 Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	N*
1.6 A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S
1.7 Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	S
1.8 Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Secuquinumabe: 14,3% Adalimumabe: 23,6%
1.9 Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	S
1.1 Quando o estudo é realizado em mais de um centro, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	NS
Seção II – Avaliação global do estudo	
2.1 Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés?	Alta qualidade (++)
2.2 Levando em conta as considerações clínicas, metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, o efeito global é devido à intervenção do estudo?	S
2.3 Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S
2.4 Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p>*As características demográficas e da doença foram similares nos grupos de secuquinumabe e adalimumabe, exceto para a proporção de pacientes mulheres e pacientes com entesite. Importante mencionar que vários relatórios têm mostrado que pacientes do sexo feminino têm menores taxas de resposta ao tratamento em artrite psoriásica do que pacientes do sexo masculino.</p> <p>Conclusão: secuquinumabe não demonstrou a significância estatística para superioridade versus adalimumabe na resposta ACR20 na semana 52. No entanto, secuquinumabe foi associado a uma maior taxa de retenção de tratamento versus o adalimumabe e proporcionou respostas clínicas numericamente mais altas para parâmetros musculoesqueléticos e cutâneos na semana 52. Os resultados sugerem que secuquinumabe é pelo menos tão eficaz quanto o adalimumabe nos desfechos musculoesqueléticos, ao mesmo tempo em que fornece respostas mais altas nos desfechos da pele e está associado a uma maior taxa de retenção. Os perfis de segurança dos medicamentos foram consistentes com estudos anteriores e não foram observados sinais de segurança novos ou inesperados no estudo.</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. Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

Tabela 8. Qualidade metodológica das comparações indiretas, revisões sistemáticas e/ou meta-análises incluídas

Checklist metodológico para revisões sistemáticas e/ou meta-análises		Identificação do estudo			
		Strand et al. (2019)	Mease et al. (2019)	Lu et al., (2019)	McInnes et al. (2018)
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	S	S
1.2	Conduzida uma busca abrangente na literatura?	NS	S	S	S
1.3	Ao menos duas pessoas selecionaram os estudos?	NS	NS	S	S
1.4	Ao menos duas pessoas extrairam os dados?	NS	NS	S	S
1.5	O status de publicação foi usado como um critério de inclusão?	N	N	NS	N
1.6	Os estudos excluídos estão listados?	S	S	N	N
1.7	As características relevantes dos estudos incluídos foram fornecidas?	S	S	S	S
1.8	A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e reportada?	N	N	S	S
1.9	A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada apropriadamente?	N	N	N	S
1.10	Foram utilizados métodos adequados para combinar os achados individuais dos estudos?	S	S	S	S
1.11	A probabilidade de viés de publicação foi avaliada apropriadamente?	N	N	S	N
1.12	Conflitos de interesse foram declarados?	S	S	S	S
Seção II – Avaliação global do estudo					
2.1	Qual a avaliação global da qualidade metodológica desta revisão?	Baixa qualidade (-)	Baixa qualidade (-)	Alta qualidade (++)	Alta qualidade (++)
2.2	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S	S

Strand et al. (2019): A médio e longo prazo, os pacientes que receberam secuquinumabe apresentaram maior probabilidade de obter respostas ACR 20/50 do que aqueles que receberam infliximabe.

Mease et al. (2019): Secuquinumabe foi associado a taxa de resposta ACR20 e ACR50 mais altas (secuquinumabe 300 mg) e ACR70 (secuquinumabe 150 mg e 300 mg) na semana 24 do que o etanercepte em pacientes *naïves* de biológicos com artrite psoriásica, e nenhuma diferença significativa foi observada na semana 12.

Lu et al. (2019): Em relação ao perfil geral de risco-benefício, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e secuquinumabe podem ser tratamentos mais seguros e eficazes do que os outros MMCDsc para artrite psoriásica durante terapia de indução.

McInnes et al. (2018): Secuquinumabe demonstrou boa eficácia em todos os resultados. Todos os tratamentos para artrite psoriásica incluídos nesta meta-análise demonstraram superioridade ao placebo.

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

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

Avaliação global da qualidade:

Alta qualidade (++) : A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés.

Aceitável (+) : A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés.

Baixa qualidade (-) : A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo.

Inaceitável (0) : Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução

Tabela 9 - Qualidade metodológica do estudo de coorte

Checklist metodológico para ECRs incluídos		Identificação do estudo
Seção I – Validade interna		Oelke et al. 2019
1.1	O estudo aborda uma questão apropriada e claramente definida?	S
1.2	Os dois grupos estudados foram selecionados a partir de populações comparáveis, exceto pelo fator sob investigação?	S
1.3	O estudo indica a quantidade de indivíduos convidados para participar do estudo, em cada grupo estudado?	NA
1.4	Na seleção dos participantes, a probabilidade dos pacientes elegíveis de desenvolver o desfecho foi avaliada e considerada na análise?	NA
1.5	Qual percentual de indivíduos recrutados em cada grupo desistiu antes que o estudo fosse concluído?	NA
1.6	A comparação entre os indivíduos que concluíram o estudo com aqueles que descontinuaram antes da conclusão do estudo por fator de exposição foi realizada?	N
1.7	Os desfechos estão claramente definidos?	S
1.8	A avaliação do desfecho foi cega em relação ao fator de exposição? Se o estudo for retrospectivo, isso pode não ser aplicável?	NA
1.9	Quando o cegamento não foi possível, houve algum entendimento de que o conhecimento do fator de exposição possa ter influenciado na avaliação do desfecho?	N
1.10	O método de avaliação da exposição foi confiável?	S
1.11	Evidência de outras fontes foi utilizada para demonstrar que o método de avaliação do desfecho é válido e confiável?	S
1.12	O nível de exposição ou o fator de prognóstico foi avaliado mais de uma vez?	NA
1.13	Os potenciais fatores de confusão foram identificados e considerados no desenho e na análise?	N
1.14	Os intervalos de confiança foram apresentados?	N
Seção II – Avaliação global do estudo		
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés ou fatores de confusão?	<i>Aceitável (+)</i>
2.2	Levando em conta as considerações clínicas, a sua avaliação sobre a metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, você acredita que existe clara evidência de uma associação entre o fator de exposição e o desfecho?	S
2.3	Os resultados do estudo são diretamente aplicáveis à população alvo de pacientes deste protocolo?	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	Conclusão: Pacientes <i>naïve</i> de biológicos, tratados com secuquinumabe apresentaram menor descontinuação do tratamento, acompanhada de maior persistência e maior adesão a esta terapia quando comparado com pacientes <i>naïve</i> de biológicos tratados com adalimumabe, etanercepte e golimumabe.

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 da revisão sistemática da literatura

Os resultados detalhados dos estudos incluídos estão descritos abaixo.

5.6.1 McInnes et al., 2020a – Estudo EXCEED

McInnes e colaboradores (2020a) conduziram um ECR, duplo cego, multicêntrico, grupo paralelo, de fase 3b que avaliou secuquinumabe 300 mg e adalimumabe 40 mg como monoterapia em pacientes com artrite psoriásica.

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos), que atenderam ao critério CASPAR, com AP ativa (≥ 3 articulações edemaciadas ou ≥ 3 articulações doloridas), com psoríase

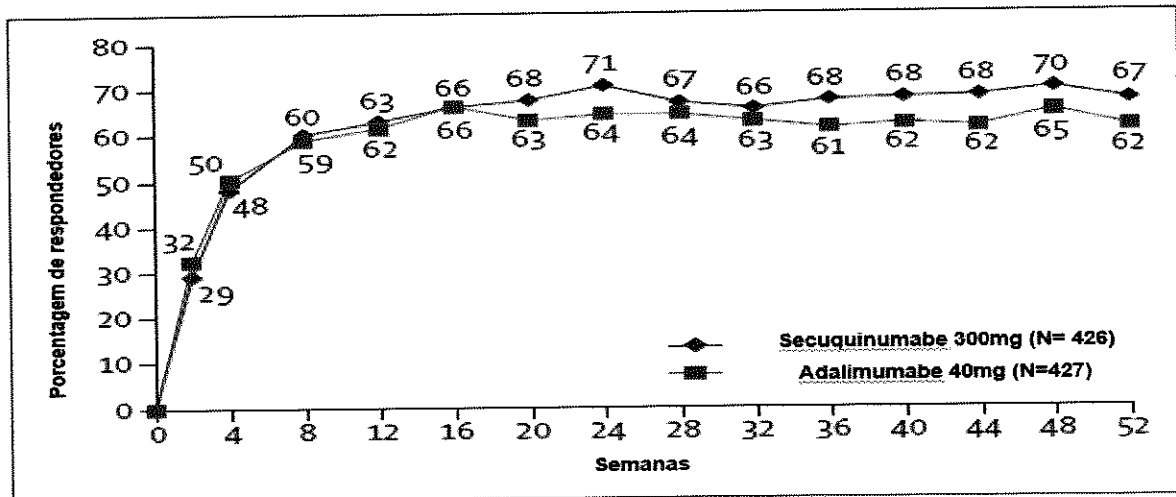
em placas ativa com pelo menos uma placa ≥ 2 cm de diâmetro ou alterações nas unhas consistentes com psoríase, ou com histórico documentado de psoríase em placas, que eram *naïves* de tratamento com biológicos e que eram previamente tratados com MMCDsc, apresentando resposta inadequada ou que interromperam o tratamento por questões de segurança e tolerabilidade. Ainda estes pacientes teriam que apresentar resposta inadequada a AINEs por pelo menos quatro semanas antes da randomização.

Após oito semanas de triagem, os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber secuquinumabe 300 mg administrado no baseline e nas semanas 1, 2, 3 e 4, e então a cada quatro semanas até semana 48 ou adalimumabe 40 mg administrado a cada duas semanas a partir do baseline até a semana 50.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançou ACR20 em 52 semanas. Já os desfechos secundários foram: resposta PASI90, resposta ACR50, variação média a partir do baseline do escore HAQ-DI e resolução da entesite (segundo critério *Leeds Enthesitis Index* [LEI]) em 52 semanas. A segurança também foi um desfecho avaliado.

Assim, foram incluídos 853 pacientes: 426 no grupo secuquinumabe e 427 no grupo adalimumabe. No *baseline*, as características clínicas e demográficas foram consideradas similares entre os grupos, exceto pela proporção de pacientes do sexo feminino (secuquinumabe 51%; adalimumabe: 46%) e de pacientes com entesite segundo o critério LEI (secuquinumabe 55%; adalimumabe: 62%).

O desfecho primário de superioridade na resposta ACR20 não foi alcançado, já que 67% e 62% dos pacientes dos grupos secuquinumabe e adalimumabe alcançaram ACR20 em 52 semanas, respectivamente, o que não levou a uma diferença significativa entre os grupos (*odds ratio* [OR]: 1,30 [IC 95%: 0,98 a 1,72]; p-valor=0,0719) - Figura 3. Ainda, três pacientes do grupo secuquinumabe e dez do grupo adalimumabe apresentaram valores parciais ou faltantes para componentes do ACR no *baseline* ou na semana 52 e tiveram seus valores imputados através de método de imputação múltipla. Nesta análise imputada de não-respondedores, o secuquinumabe (67%) mostrou-se superior ao adalimumabe (59%), com maior chance de alcançar o desfecho que seu comparador (*odds ratio* [OR]: 1,38 [IC 95%: 1,04 a 1,83]; p-valor=0,0239).



São apresentados valores de p não ajustados versus adalimumabe. Os dados foram analisados usando regressão logística. Pacientes que interromperam o tratamento em estudo antes ou na semana 50 ou utilizou MMCDsc após a semana 36 foram considerados não respondedores para as visitas após a descontinuação. Imputação múltipla foi usada para todos os outros dados ausentes.

Figura 3. Taxa de resposta ACR20 em 52 semanas.

Dentre os desfechos secundários, a proporção de pacientes com PASI90 mostrou resultados significativamente melhores para secuquinumabe (65%) que para adalimumabe (43%; p-valor<0,0001). Dentre os outros desfechos exploratórios, observou-se uma maior proporção de pacientes tratados com secuquinumabe frente aos tratados com adalimumabe alcançando desfecho combinado ACR50 e PASI100, baixa atividade da doença segundo *disease activity score based on 28 joint count* (DAS28) proteína C reativa (CRP), baixa atividade da doença e remissão segundo *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA), PsARC, PASI75, PASI100 e escore PASI absoluto ≤3 (Tabela 10).

Tabela 10. Desfechos de eficácia em 52 semanas.

	Secuquinumabe 300 mg	Adalimumabe 40 mg	OR (IC 95%)	P-valor (não ajustado)*
DESFECHOS SECUNDÁRIOS				
PASI90	65% (215)	43% (202)	2,49 (1,67-3,71)	<0,0001
ACR50	49% (426)	45% (427)	1,18 (0,90-1,55)	0,2251
Mudança baseline em HAQ-DI (média) [n]	-0,58 (0,03)[363]	-0,56 (0,03)[318]	-0,02†(-0,1-0,05)	0,5465
Resolução entesite (LEI)	61% (234)	54% (264)	1,30 (0,91-1,87)	0,1498
DESFECHO COMBINADO				
ACR50+PASI100‡	31% (215)	19% (202)	1,85 (1,17-2,92)	0,0087
DESFECHOS EXPLORATÓRIOS				
Ativ. mínima doença (78/76 articulações)	43% (426)	38% (427)	1,22 (0,93-1,61)	0,1498
Baixa atividade doença (78/76 articulações)	18% (426)	17% (427)	1,10 (0,77-1,57)	0,6107
Baixa atividade doença DAS28 CPR	69% (426)	61% (427)	1,45 (1,09-1,95)	0,0118
Baixa atividade doença e remissão DAPSA	62% (426)	53% (427)	1,41 (1,06-1,87)	0,0178
Remissão DAPSA	25% (426)	24% (427)	1,04 (0,76-1,42)	0,8252
Remissão DAS28CPR	53% (426)	48% (427)	1,20 (0,91-1,59)	0,1922
ACR70	33% (426)	29% (427)	1,17 (0,87-1,57)	0,2950

	Secuquinumabe 300 mg	Adalimumabe 40 mg	OR (IC 95%)	P-valor (não ajustado)*
ACR70	33% (426)	29% (427)	1,17 (0,87-1,57)	0,2950
Resolução dactilite	75% (130)	70% (137)	1,29 (0,75-2,22)	0,3560
Resolução entesite‡	53% (301)	50% (330)	1,11 (0,81-1,52)	0,5117
Remissão PASDAS	22% (425)	18% (427)	1,27 (0,90-1,79)	0,1708
Baixa atividade doença remissão PASDAS	51% (425)	44% (427)	1,31 (0,99-1,73)	0,0557
PsARC	80% (426)	70% (427)	1,71 (1,24-2,34)	0,0009
PASI75	79% (215)	61% (202)	2,33 (1,50-3,60)	0,0002
PASI100	46% (215)	30% (202)	2,01 (1,34-3,03)	0,0007
Escore PASI absoluto ≤3	79% (215)	65% (202)	2,06 (1,32-3,22)	0,0015
HAQ-DI ≥0,3	55% (426)	51% (427)	1,13 (0,85-1,49)	0,3984
HAQ-DI ≥0,35	55% (426)	51% (427)	1,13 (0,86-1,49)	0,3945

Fonte: Adaptada de McInnes et al., 2020a. PsARC: *Psoriatic Arthritis Response Criteria*; ACR: *American College of Rheumatology*; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; DAS28: *disease activity score based on 28 joint count*; CRP: *proteína C reativa*; DAPSA: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis*; PASDAS: *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*; IC: *intervalo de confiança*; OR: *odds ratio*. Os dados foram apresentados como %(N), exceto quando especificado o contrário. Pacientes que descontinuaram o tratamento antes ou na semana 50 ou que receberam medicamentos modificadores da doença convencionais após semana 36 foram considerados não respondedores. *Versus adalimumabe. Como a superioridade de secuquinumabe versus adalimumabe não foi alcançada no desfecho primário, os desfechos secundários chave na hierarquia não foram formalmente testados para significância estatística, sendo apresentados valores de p não ajustados (sem ajustes para multiplicidade). ‡Proporção de pacientes respondedores ACR50 dentre pacientes com psoríase que apresentaram ≥3% de área da superfície corporal afetada no baseline, mas que alcançou resposta no PASI100. §Respostas nos PASI75 e 100 e escore PASI absoluto ≥3 foram calculados em pacientes com psoríase com ≥3% de área da superfície corporal afetada no baseline. ¶baseado no *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*.

Em 52 semanas, um total de 61 (14%) e 101 (24%) pacientes dos grupos do secuquinumabe e adalimumabe, respectivamente, descontinuaram o tratamento. As principais razões para descontinuação foram:

- EAs: secuquinumabe (4%) versus adalimumabe (7%);
- Falta de eficácia: secuquinumabe (4%) versus adalimumabe (7%);
- Decisão do paciente: secuquinumabe (5%) versus adalimumabe (8%).

A exposição média ao tratamento foi de 351,7 dias (DP: 77,9) para secuquinumabe e de 332,9 dias (DP: 94,2) para adalimumabe. A frequência de EAs relacionados ao tratamento foi de 77% e 79% para secuquinumabe e adalimumabe, respectivamente. As infecções e infestações foram os EAs de interesse mais frequente em ambos os grupos (secuquinumabe: 56%; adalimumabe: 55%), enquanto nasofaringite (secuquinumabe: 19%; adalimumabe: 19%) e infecção do trato respiratório superior (secuquinumabe: 10%; adalimumabe: 11%) foram os EAs emergentes do tratamento mais comuns.

Uma morte foi reportada no grupo secuquinumabe. Tratou-se de um paciente do sexo masculino com 53 anos, que entrou no estudo sem histórico médico ou doenças ativas. No dia 85, este paciente apresentou dor abdominal, considerada um EA grave, e que levou a descontinuação do secuquinumabe do estudo (última dose no dia 70; total

de seis doses de 300 mg). O paciente foi diagnosticado em seguida com câncer do colón, e evoluiu ao óbito no dia 146 do estudo. Este evento não foi considerado relacionado ao tratamento do estudo.

Os autores concluíram que apesar do secuquimumabe não ter apresentado superioridade estatística frente ao adalimumabe para o desfecho primário, foi possível observar melhores resultados para secuquimumabe nos desfechos musculoesqueléticos, de pele e uma maior taxa de retenção ao tratamento. Destaca-se ainda que os perfis de segurança de ambos os medicamentos foram compatíveis com informações previamente reportadas.

5.6.2 Strand et al., 2019

Strand e colaboradores (2019) conduziram uma comparação indireta (*matching-adjusted indirect comparison* - MAIC) para avaliação de secuquimumabe e infliximabe 5 mg/kg em pacientes com AP *naïves* de tratamento com biológicos.

Para isso, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura até abril de 2018, que identificou os ECRs FUTURE 2 [McInnes et al., 2015] e FUTURE 3 [Nash et al. 2018] de secuquimumabe e o ECR IMPACT 2 [Antonni et al., 2005] de infliximabe. Os desfechos avaliados foram resposta ACR20, ACR50 e ACR70 e 36-Item *Short-Form Health Survey* (SF-36). As comparações ajustadas pelo placebo foram conduzidas até 16 semanas.

O secuquimumabe 150 mg não diferiu significativamente de infliximabe em 6/8 semanas (análise ajustada pelo placebo) e em 14/16 semanas para os desfechos ACR. Por outro lado, em 24 semanas e 54/52 semanas, o secuquimumabe 150 mg apresentou chance significativamente maior de alcançar ACR20 que seu comparador. A superioridade de secuquimumabe 300 mg foi observada para ACR20 e ACR50 em 54/52 semanas quando comparado ao infliximabe, não apresentando diferenças significativas para os demais intervalos de tempo (Tabela 11).

Tabela 11. Resposta ACR.

Secuquinumabe versus infliximabe – OR (IC 95%)		ACR20	ACR50	ACR70
150 mg	Dados ajustados pelo placebo – 6 semanas (IMPACT 2) e 8 semanas (FUTURE 2 e 3)	0,77 (0,26 a 2,27) p= 0,630	0,30 (0,05 a 1,72) p= 0,177	NE [†]
	Dados ajustados pelo placebo – 14 semanas (IMPACT 2) e 16 semanas (FUTURE 2 e 3)	1,40 (0,48 a 4,07) p= 0,539	0,77 (0,16 a 3,83) p= 0,754	0,37 (0,03 a 4,67) p= 0,441
	24 semanas	2,31 (1,24 a 4,29) p= 0,008 [§]	1,05 (0,58 a 1,90) p= 0,865	0,91 (0,47 a 1,76) p= 0,769
	54 semanas (IMPACT 2) e 52 semanas (FUTURE 2 e 3)	3,03 (1,52 a 6,04) p= 0,002 [§]	1,40 (0,77 a 2,58) p= 0,273	1,04 (0,51 a 2,12) p= 0,914
300 mg	Dados ajustados pelo placebo – 6 semanas (IMPACT 2) e 8 semanas (FUTURE 2 e 3)	0,56 (0,19 a 1,70) p= 0,310	0,43 (0,07 a 2,45) p= 0,340	NE [†]
	Dados ajustados pelo placebo – 14 semanas (IMPACT 2) e 16 semanas (FUTURE 2 e 3)	0,84 (0,29 a 2,47) p= 0,749	1,21 (0,24 a 6,03) p= 0,816	0,83 (0,07 a 10,45) p= 0,888
	24 semanas	1,81 (0,96 a 3,43) p= 0,068	1,29 (0,70 a 2,39) p= 0,412	0,95 (0,48 a 1,90) p= 0,888
	54 semanas (IMPACT 2) e 52 semanas (FUTURE 2 e 3)	2,72 (1,33 a 5,57) p= 0,006 [§]	2,69 (1,41 a 5,11) p= 0,003 [§]	1,86 (0,92 a 3,73) p= 0,083

ACR: American College of Rheumatology; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; NE: não estimável. [†]O OR não pode ser calculado pois a proporção de respondedores de ACR70 no grupo placebo do estudo IMPACT 2 foi zero.

O infliximabe apresentou resultados melhores para o componente físico de SF-36 (SF-36- escore PSC) na análise ajustada pelo placebo em 14/16 semanas, não diferindo significativamente de secuquinumabe 150 mg e 300 mg nos demais intervalos analisados. Não foram observadas diferenças significativas entre secuquinumabe 150 mg ou 300 mg e infliximabe para o componente mental do SF-36 (Tabela 12). Destaca-se que esses dados não foram suportados pela análise de sensibilidade e devem ser interpretados com cautela.

Tabela 12. Variações médias de medidas resumo do SF-36.

Variação média a partir do <i>baseline</i> (IC 95%)		SF-36 – escore PSC	SF-36 – escore MSC
Infliximabe 5 mg/kg	Dados ajustados pelo placebo – 14 semanas (IMPACT 2) e 16 semanas (FUTURE 2 e 3)	8,0 (5,5 a 10,5)	5,0 (2,2 a 7,8)
	24 semanas	7,7 (5,8 a 9,6)	3,9 (1,6 a 6,2)
	54 semanas (IMPACT 2) e 52 semanas (FUTURE 2 e 3)	8,8 (6,5 a 11,1)	3,7 (1,7 a 5,7)
Secuquinumabe 150 mg	Dados ajustados pelo placebo – 14 semanas (IMPACT 2) e 16 semanas (FUTURE 2 e 3)	4,7 (3,3 a 6,0) p= 0,019	5,7 (4,0 a 7,4) p= 0,691

		7,3 (6,4 a 8,2) p= 0,724	6,4 (5,1 a 7,7) p= 0,066
	24 semanas		
	54 semanas (IMPACT 2) e 52 semanas (FUTURE 2 e 3)	7,8 (6,7 a 8,8) p= 0,413	5,7 (4,4 a 6,9) p= 0,103
	Dados ajustados pelo placebo – 14 semanas (IMPACT 2) e 16 semanas (FUTURE 2 e 3)	4,3 (3,0 a 5,6) p= 0,009	3,2 (1,3 a 5,2) p= 0,315
Secuquinumabe			
300 mg	24 semanas	6,7 (5,7 a 7,7) p= 0,380	4,0 (2,5 a 5,5) p= 0,965
	54 semanas (IMPACT 2) e 52 semanas (FUTURE 2 e 3)	7,8 (6,8 a 8,8) p= 0,419	4,8 (3,4 a 6,3) p= 0,375

SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; PSC: componente físico; MSC: componente mental; IC: intervalo de confiança.

Os autores concluíram que, em curto prazo, secuquinumabe tem probabilidade similar de alcançar respostas ACR quando comparado ao infliximabe no tratamento de pacientes com AP *naïves* de tratamento com biológicos. Porém, nesta mesma população, observou-se evidência de que o secuquinumabe apresente uma chance maior de respostas ACR em médio e longo prazo quando comparado ao infliximabe.

5.6.3 Mease et al., 2019

Mease et al., 2019, desenvolveram uma comparação indireta (MAIC) com o objetivo de avaliar a eficácia de secuquinumabe e etanercepte em uma população de pacientes com AP *naïves* de tratamento com biológicos.

Para isso, os dados dos estudos de secuquinumabe (150 mg e 300 mg) FUTURE 2 [McInnes et al., 2015] e FUTURE 3 [Nash et al. 2018] e FUTURE 5 [Mease et al., 2018] foram agrupados e os dados do estudo NCT00317499 [Mease et al., 2004] de etanercepte (25 mg duas vezes por semana) foram agregados. Estes estudos foram identificados através de revisão sistemática da literatura.

Os desfechos avaliados foram: proporções de resposta ACR20, ACR50 e ACR70, e SF-36. Estes desfechos foram avaliados em 12 e 24 semanas. A MAIC foi conduzida pelo método de Bucher e as comparações ajustadas por placebo só foram possíveis de serem realizadas em 12 semanas, por questões metodológicas dos estudos avaliados.

Em 12 semanas o secuquinumabe não diferiu significativamente de etanercepte para os desfechos de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 na análise ajustada pelo placebo. Já na semana 24, que não considerou ajuste pelo placebo, observou-se similaridade estatística entre secuquinumabe 150 mg e etanercepte para os desfechos resposta

ACR20 e ACR50. Entretanto, pacientes que receberam secuquinumabe 150 mg apresentaram uma chance significativamente maior de alcançar ACR70 que aqueles que receberam etanercepte (OR: 4,48 [IC 95%: 2,01 a 9,99; p-valor<0,001). Ainda em 24 semanas, secuquinumabe 300 mg mostrou-se significativamente superior ao etanercepte para todos os desfechos de resposta ACR avaliados (Tabela 13).

Tabela 13. Resposta ACR.

Secuquinumabe versus Etanercepte – OR (IC 95%)		ACR20	ACR50	ACR70
150 mg	Varição a partir do <i>baseline</i> ajustada pelo placebo – 12 semanas	0,57 (0,25 a 1,31); p=0,186	0,88 (0,24 a 3,15); p=0,841	0,58 (0,03 a 11,39); p=0,717
	Varição a partir do <i>baseline</i> não ajustada pelo placebo – 24 semanas	1,47 (0,85 a 2,55); p=0,173	1,30 (0,74 a 2,28); p=0,358	4,48 (2,01 a 9,99); p<0,001
300 mg	Varição a partir do <i>baseline</i> ajustada pelo placebo – 12 semanas	0,86 (0,36 a 2,02); p=0,722	1,21 (0,33 a 4,42); p=0,771	0,79 (0,04 a 15,68); p=0,867
	Varição a partir do <i>baseline</i> não ajustada pelo placebo – 24 semanas	3,28 (1,69 a 6,38); p<0,001	1,90 (1,04 a 3,50); p=0,038	3,56 (1,51 a 8,40); p=0,004

ACR: American College of Rheumatology; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

Enquanto o uso de etanercepte levou a uma variação média a partir do *baseline* até semana 24 numericamente maior que o uso de secuquinumabe (150 mg e 300 mg) para o componente físico do SF-36, o secuquinumabe (ambas as doses) mostrou superioridade numérica para o componente mental deste escore, tanto na análise principal quanto na de sensibilidade (Tabela 14).

Tabela 14. Variações médias de medidas resumo do SF-36.

Variação média a partir do <i>baseline</i> até semana 24 (IC 95%)		SF-36 – escore PSC	SF-36 – escore MSC
Etanercepte 25 mg duas vezes por semana		9,3	2,7
Secuquinumabe 150 mg	Análise principal	6,58 (5,81 a 7,36)	6,03 (5,06 a 7,00)
	Análise de sensibilidade	6,22 (5,50 a 6,95)	5,62 (4,65 a 6,59)
Secuquinumabe 300 mg	Análise principal	9,00 (8,21 a 9,79)	6,12 (4,91 a 7,34)
	Análise de sensibilidade	7,86 (7,13 a 8,58)	4,28 (3,25 a 5,31)

SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; PSC: componente físico; MSC: componente mental; IC: intervalo de confiança.

Os autores concluíram que, em pacientes com AP *naïves* de tratamento com biológicos, secuquinumabe e etanercepte tem chances similares de alcançarem resposta ACR em curto prazo (12 semanas). Entretanto, o secuquinumabe apresentou chance significativamente maior de alcançar resposta ACR em longo prazo (24 semanas) quando comparado ao etanercepte.

5.6.4 Lu et al., 2019

Lu et al., 2019, desenvolveram uma revisão sistemática com meta-análise frequentista em rede com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de medicamentos modificadores do curso da doença para AP ativa durante período de indução (≤ 24 semanas).

As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Embase, Web of Science e Cochrane Library até outubro de 2018. Foram elegíveis estudos em pacientes adultos (≥ 18 anos, com diagnóstico de psoríase por pelo menos seis meses antes do estudo, que preencheram o critério *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) e com histórico de tratamento de MMCDsc. Foram incluídos ECRs em que uma ou mais intervenções contemplaram tofacitinibe, apremilaste, guselcumabe, ustequinumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, brodalumabe, clazaquizumabe, abatacepte, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol, e golimumabe.

Os desfechos de eficácia avaliados foram: proporção de pacientes que alcançaram *American College of Rheumatology (ACR) 20* e *Psoriasis Area and Severity (PASI) 75*. Já os desfechos de segurança foram eventos adversos (EAs) e EAs graves. As análises de eficácia foram realizadas para a população total e por subgrupo de acordo com a exposição prévia a biológicos. Para fins desta revisão, apenas os desfechos de eficácia em pacientes *naïves* de tratamento com biológicos serão reportados.

Foram incluídos 29 ECRs que compararam 18 tratamentos. Destes, quatro avaliaram o secuquinumabe: FUTURE 1 [Mease et al., 2015], FUTURE 2 [McInnes et al., 2015], FUTURE 3 [Nash et al. 2018] e FUTURE 5 [Mease et al., 2018].

Na análise de subgrupo para pacientes *naïves* de tratamento com biológicos (Tabela 1), não foram observadas diferenças significativas entre secuquinumabe 300 mg e etanercepte, e entre secuquinumabe (300 e 150 mg) e adalimumabe para o desfecho ACR20. Infiximabe e golimumabe apresentaram melhores resultados no desfecho quando comparado ao secuquinumabe.

Em relação ao desfecho PASI75, não foram observadas diferenças significativas na comparação de secuquinumabe *versus* adalimumabe, golimumabe e etanercepte. Somente o infliximabe apresentou melhores resultados comparado ao secuquinumabe.

Destaca-se que esta análise é limitada pelo fato de se tratar de uma análise de subgrupo com pequeno tamanho amostral.

Tabela 15. Análise de eficácia em pacientes *naïves* de tratamento com biológicos.

		OR (IC 95%)	
		ACR20	PASI75
Adalimumabe versus	Secuquinumabe 150 mg	1,51 (0,88 a 2,60)	4,04 (0,76 a 21,44)
	Secuquinumabe 300 mg	1,33 (0,75 a 2,36)	2,93 (0,53 a 16,07)
Golimumabe versus	Secuquinumabe 150 mg	2,37 (1,52 a 3,70)	2,05 (0,62 a 6,82)
	Secuquinumabe 300 mg	2,09 (1,29 a 3,38)	1,48 (0,42 a 5,18)
Etanercepte versus	Secuquinumabe 150 mg	2,09 (1,08 a 4,04)	1,89 (0,33 a 10,85)
	Secuquinumabe 300 mg	1,84 (0,93 a 3,65)	1,36 (0,23 a 8,12)
Infiximabe versus	Secuquinumabe 150 mg	2,94 (1,51 a 5,72)	14,31 (2,62 a 79,91)
	Secuquinumabe 300 mg	2,59 (1,30 a 5,16)	10,35 (1,79 a 59,85)

ACR: *American College of Rheumatology*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

Para as análises de segurança considerou-se a amostra total independente da exposição prévia a biológicos. Não foram observadas diferenças significativas para os desfechos de segurança exceto para a comparação entre adalimumabe e secuquinumabe 150 mg e 300 mg. Nesta comparação a chance de EA foi menor para pacientes tratados com secuquinumabe tanto com dose de 150 mg quanto com dose de 300 mg (Tabela 16).

Tabela 16. Análise de segurança.

		OR (IC 95%)	
		EA	EA grave
Adalimumabe versus	Secuquinumabe 150 mg	0,27 (0,09 a 0,82)	0,46 (0,04 a 5,95)
	Secuquinumabe 300 mg	0,28 (0,11 a 0,71)	0,82 (0,22 a 2,98)
Secuquinumabe 150 mg versus	Infliximabe	0,97 (0,56 a 1,68)	0,58 (0,19 a 1,79)
Secuquinumabe 300 mg versus		0,92 (0,55 a 1,54)	0,62 (0,18 a 2,06)
Secuquinumabe 150 mg versus	Etanercepte	-	0,94 (0,23 a 3,91)
Secuquinumabe 300 mg versus		-	0,99 (0,22 a 4,45)
Secuquinumabe 150 mg versus	Golimumabe	0,83 (0,59 a 1,17)	1,39 (0,54 a 3,56)
Secuquinumabe 300 mg versus		0,79 (0,54 a 1,14)	1,47 (0,52 a 4,16)

EA: evento adverso; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

Conclui-se que secuquinumabe (150 mg e 300 mg) não diferiu significativamente de adalimumabe para os desfechos ACR20 e PASI75 e de golimumabe para PASI75. Além disso, secuquinumabe 300 mg não mostrou diferença frente a etanercepte para o desfecho ACR20 em pacientes com AP ativa e *naïves* de tratamento com biológicos. Em termos de segurança, o secuquinumabe mostrou-se superior ao adalimumabe, e similar aos demais comparadores.

5.6.5 McInnes et al., 2018

McInnes et al., 2018, conduziram uma revisão sistemática com meta-análise Bayesiana em rede com o objetivo de comparar MMCDbio e MMCDsc no tratamento da AP.

As buscas eletrônicas foram realizadas até novembro de 2015 para identificar estudos de MMCDbio e MMCDsc em pacientes com AP ativa que apresentaram resposta inadequada a MMCD convencionais. Assim, os medicamentos de interesse foram: adalimumabe, certolizumabe pegol, ustequinumabe, apremilaste, etanercepte,

infiximabe, golimumabe e secuquinumabe. Para fins desta revisão, apenas os tratamentos com adalimumabe, etanercepte, infiximabe, golimumabe e secuquinumabe serão descritos quando disponíveis.

Os desfechos de eficácia extraídos foram: resposta ACR20, ACR50, ACR70, PASI50, PASI75, PASI90 e *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC) em um período de 16 semanas.

Foram incluídos 19 estudos, dos quais estudos FUTURE 1 [Mease et al., 2015], FUTURE 2 [McInnes et al., 2015], CLEAR [Blauvelt et al., 2017], ERASURE e FIXTURE [Gottlieb et al., 2015] eram especificamente sobre secuquinumabe. Destaca-se que os estudos CLEAR (secuquinumabe 300 mg), ERASURE e FIXTURE (secuquinumabe 150 mg e 300 mg) foram estudos conduzidos em pacientes com psoríase em placas e apenas os dados de pacientes com AP concomitante foram considerados.

Secuquinumabe (150 mg e 300 mg) não diferiram significativamente de seus comparadores em nenhum dos desfechos avaliados. Sendo que secuquinumabe 150 mg apresentou uma chance numericamente superior quando comparado ao adalimumabe para todos os desfechos, e ao golimumabe para os desfechos de resposta PASI50, PASI75 e PASI90. Já secuquinumabe 300 mg mostrou-se numericamente superior ao adalimumabe e golimumabe para PASI50, PASI75 e PASI90 (Tabela 17).

Tabela 17. Desfechos de eficácia em pacientes *naïves* de tratamento com biológicos.

Risco relativo (IC 95%)	ACR20	ACR50	ACR70	PASI50	PASI75	PASI90	PsARC
Secuquinumabe 150 mg versus							
Adalimumabe	1,04 (0,72 a 1,43)	1,06 (0,61 a 1,75)	1,09 (0,50 a 2,16)	1,24 (0,80 a 1,76)	1,42 (0,71 a 2,57)	1,69 (0,61 a 4,09)	1,11 (0,02 a 3,14)
Golimumabe	0,87 (0,60 a 1,20)	0,81 (0,46 a 1,33)	0,74 (0,34 a 1,50)	1,23 (0,79 a 1,84)	1,40 (0,68 a 2,72)	1,65 (0,57 a 4,40)	0,88 (0,02 a 4,67)
Infliximabe	0,90 (0,63 a 1,27)	0,85 (0,48 a 1,46)	0,80 (0,36 a 1,70)	0,86 (0,59 a 1,12)	0,76 (0,41 a 1,24)	0,64 (0,25 a 1,42)	0,88 (0,02 a 2,11)
Etanercepte	-	-	-	-	-	-	0,99 (0,03 a 1,71)
Secuquinumabe 300 mg versus							
Adalimumabe	0,99 (0,67 a 1,37)	0,98 (0,55 a 1,63)	0,97 (0,44 a 1,97)	1,28 (0,84 a 1,79)	1,50 (0,76 a 2,66)	1,83 (0,67 a 4,41)	0,98 (0,02 a 3,11)
Golimumabe	0,83 (0,56 a 1,15)	0,83 (0,56 a 1,15)	0,83 (0,56 a 1,15)	1,26 (0,82 a 1,88)	1,48 (0,73 a 2,85)	1,79 (0,63 a 4,79)	0,77 (0,01 a 4,62)
Infliximabe	0,86 (0,58 a 1,22)	0,79 (0,43 a 1,36)	0,72 (0,31 a 1,54)	0,88 (0,61 a 1,15)	0,80 (0,43 a 1,30)	0,69 (0,27 a 1,53)	0,78 (0,02 a 2,08)
Etanercepte	-	-	-	-	-	-	0,87 (0,02 a 1,69)

IC: intervalo de confiança; ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria. Valores >1 indicam superioridade de secuquinumabe.

Assim, conclui-se que secuquinumabe, no tratamento de pacientes com AP *naïves* de tratamento biológico, não diferiu significativamente dos comparadores adalimumabe, infliximabe, golimumabe e etanercepte, apresentando evidência de superioridade numérica *versus* adalimumabe e golimumabe para alguns dos desfechos avaliados.

5.6.6 Oelke et al., 2019

Oelke et al., 2019, conduziram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a descontinuação, persistência e adesão em 12 meses em pacientes com AP que iniciaram secuquinumabe ou anti- fator de necrose tumoral (TNF) subcutâneo.

Para isso foram coletados dados das bases Truven Analytics MarketScan® Commercial Claims and Encounters Database e Medicare Supplemental Databases entre janeiro de 2015 e julho de 2017. Foram incluídos pacientes adultos (≥18 anos) no momento do início do tratamento com o biológico (*data index*), e que haviam demandado serviços médicos e

farmacêuticos continuamente por ≥ 12 meses antes da *data index* (período de *baseline* a partir de janeiro de 2015) e por ≥ 12 após a *data index* (período de seguimento até julho de 2017). Ainda os pacientes deveriam ter pelo menos um diagnóstico de AP e nenhuma solicitação de dispensação dos biológicos do estudo durante o período de *baseline*.

Foram avaliados os desfechos descontinuação, persistência e adesão ao biológico em 12 meses de seguimento. A descontinuação foi definida como ausência de demanda de nova unidade do biológico em 90 dias após o último abastecimento. A persistência foi definida como número de dias a partir da *data index* até a descontinuação do biológico (ou seja, um intervalo ≥ 90 dias no tratamento) ou fim do seguimento sem intervalo observado. Já a adesão foi determinada pela proporção de dias cobertos (PDC), dada pela soma no número de dias do período de seguimento em que o paciente possuía o tratamento, dividida pelo número total de dias de seguimento. Nesta análise, adesão ao tratamento foi considerada quando a PDC $\geq 0,80$ durante o seguimento.

Foram incluídos 1.558 pacientes: 46,2% (n=720) tratados com adalimumabe, 27,3% (n=426) tratados com etanercepte, 6,0% (n=93) tratados com certolizumabe pegol, 4,1% (n=64) tratados com golimumabe e 16,4% (n=255) tratados com secuquinumabe. Destes pacientes, 70,7% (n=1.102) eram *naïves* de tratamento com biológicos e 29,3% (n=456) já haviam sido tratados com este tipo de medicamento previamente (pacientes poderiam ter utilizado biológicos no passado, mas que não deveriam ter requisições recentes próximas a data de coleta destes medicamentos).

Para fins desta revisão, apenas os dados de adalimumabe, etanercepte, golimumabe e secuquinumabe em pacientes *naïves* de biológico serão reportados. Em 12 meses, dentre os pacientes *naïves* de tratamento com biológicos, o secuquinumabe apresentou menor taxa de descontinuação (32,6% *versus* 39,3% a 47,6%). De forma concordante, o secuquinumabe apresentou maior média de dias em persistência ao tratamento (285,6 dias [desvio padrão {DP}: 122,8]) que seus comparadores, assim como maior proporção de pacientes com PDC $\geq 0,80$ (53,3%) e maior média de proporção de dias cobertos (0,69 [DP: 0,29]) (Tabela 18).

Tabela 18. Descontinuação, persistência e adesão em pacientes *naïves* de biológico.

	Secuquinumabe (n=92)	Adalimumabe (n=608)	Etanercepte (n=328)	Golimumabe (n=28)
Descontinuação				
Proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento em 12 meses ¹ (%)	32,6	42,1	47,6	39,3
Persistência				
Dias persistentes com o tratamento – média (DP)	285,6 (122,8)	266,2 (124,7)	249,3 (130,3)	272,3 (124,5)
Adesão				
Proporção de pacientes com PDC \geq 0,80 (%)	53,3	43,3	36,9	39,3
PDC – média (DP)	0,69 (0,29)	0,65 (0,30)	0,60 (0,31)	0,61 (0,30)

PDC: proporção de dias cobertos; DP: desvio padrão. ¹ Considerando um intervalo \geq 90 dias.

Com base nesses achados, conclui-se que pacientes *naïves* de biológicos tratados com secuquinumabe apresentaram menor descontinuação do tratamento, acompanhada de maior persistência e maior adesão a esta terapia quando comparados com pacientes *naïves* de biológicos tratados com adalimumabe, etanercepte e golimumabe.

5.7 Evidências complementares

Os estudos a seguir foram descritos separadamente pois se referem a evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICO: estudos que compararam o secuquinumabe ao placebo abrangendo resultados de segurança de secuquinumabe a longo prazo (5 anos) e desfechos específicos (remissão ou baixa atividade da doença e progressão radiográfica), bem como um estudo clínico de secuquinumabe, apresentado apenas em congressos, até o momento, que complementa resultados focados na manifestação axial da artrite psoriásica. Além disso também foram apresentados os resultados dos estudos que utilizaram o certolizumabe pegol como comparador, uma vez que este medicamento encontra-se disponível no SUS na mesma linha de terapia biológica que o secuquinumabe.

5.7.1 Mease et al., 2020 (resultados de 5 anos)

Mease et al., 2020, conduziram um estudo de extensão do ECR FUTURE 1, com o objetivo de avaliar a eficácia do secuquinumabe ao longo de 5 anos. As características metodológicas do FUTURE 1 estão descritas na Tabela 19.

Tabela 19. Características metodológicas do estudo FUTURE 1.

Desenho do estudo	ECR duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, de fase III
População	Pacientes com ≥ 18 anos, que atenderam ao critério CASPAR, com AP ativa, apesar do tratamento prévio com AINEs, MMCDsc ou agentes anti-TNF. Pacientes com uso prévio e resposta inadequada ou que interromperam o tratamento por questões de segurança e tolerabilidade de até três agentes anti-TNF poderiam ser incluídos no estudo. Foram excluídos pacientes com uso prévio de qualquer agente biológico que não seja anti-TNF, tratamento prévio com mais de três terapias anti-TNF, presença de doenças inflamatórias ativas que não AP e infecção ativa nas 2 semanas antes da randomização ou histórico de doenças crônicas ou contínuas infecções contínuas, crônicas ou recorrentes.
Randomização	1:1:1, com estratificação de acordo com status do tratamento com anti-TNF (foi necessária uma proporção de cerca de 70% de pacientes sem exposição prévia a anti-TNF
Intervenção	Secuquinumabe por via intravenosa na dose de 10 mg/kg nas semanas 0, 2 e 4, seguido de secuquinumabe subcutâneo nas doses de 150 mg ou 75 mg a cada 4 semanas
Comparador	Placebo uma vez por semana a partir do baseline na semana 2 e 4 semanas e após isso, uma vez a cada quatro semanas. ¹
Desfechos	ACR20, ACR50 e ACR70

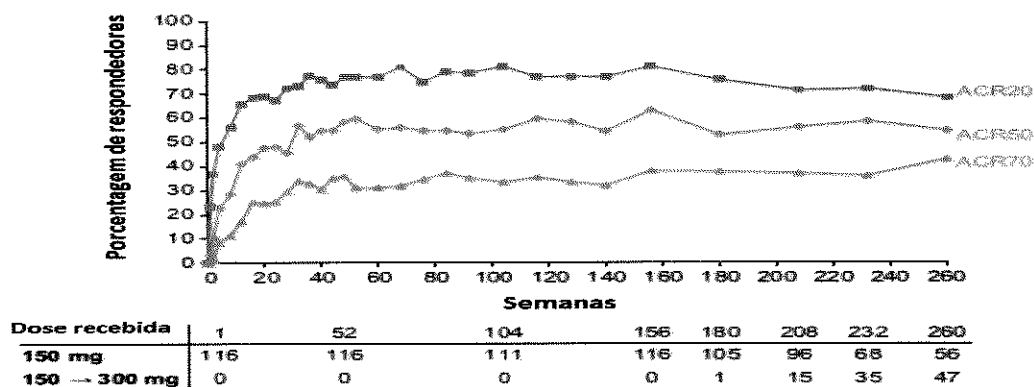
ECR: Ensaio clínico randomizado; CASPAR: *The Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*; AP: Artrite psoriásica; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; TNF: Fator de necrose tumoral; ACR: *American College of Rheumatology*; MMCD: medicamento modificador do curso da doença.

¹ Na semana 16 os pacientes foram reavaliados e classificados de acordo com a resposta ACR20 como respondedores (melhora de $\geq 20\%$ em relação ao baseline nas articulares sensíveis e inchadas) ou não respondedores. Os pacientes do grupo placebo foram re-randomizados (1:1) para receber secuquinumabe 150 mg ou 75 mg S.C. a cada 4 semanas a partir da semana 16 (não-respondedores) e ou a partir da semana 24 (respondedores).

Para fins desta revisão, apenas resultados com pacientes *naïves* de tratamento com anti-TNF serão descritos.

Ao todo, 236 pacientes em uso de secuquinumabe 150 mg participaram do estudo de extensão, destes, 178 (75,4%) eram *naïve* de anti-TNF. Além disso, do total de pacientes que iniciaram o estudo, 193 (81,8%) completaram os 5 anos, dos quais, 36,4% (86 de 236) necessitaram aumentar a dose de 150 mg para 300 mg.

As taxas de resposta ACR alcançadas no estudo principal foram mantidas por cinco anos no grupo *naïve* de anti-TNF (Figura 4).



ACR: American College of Rheumatology.

Figura 4. Respostas ACR20/50/70 até 5 anos no grupo secuquinumabe 150 mg em pacientes *naïve* de anti-TNF.

Assim, os resultados deste estudo de extensão em longo prazo confirmam o benefício da inibição da IL-17 pelo tratamento com secuquinumabe no tratamento de pacientes com AP, apresentando manutenção da melhora da resposta ACR em um período de cinco anos.

5.7.2 McInnes et al., 2020b (resultados de 5 anos)

McInnes et al., 2020b, conduziram um estudo de extensão do ECR FUTURE 2 com o objetivo de reportar a eficácia e segurança de secuquinumabe 150 mg e 300 mg em cinco anos (fim do estudo). As características metodológicas do FUTURE 2 estão descritas na Tabela 20.

Tabela 20. Características metodológicas do estudo FUTURE 2.

Desenho do estudo	ECR duplo -cego, controlado por placebo, de fase III, e de superioridade
População	Pacientes com ≥ 18 anos, que atenderam ao critério CASPAR, com AP ativa, apesar do tratamento prévio com AINEs, medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença ou agentes anti-TNF. Pacientes com uso prévio e resposta inadequada ou que interromperam o tratamento por questões de segurança e tolerabilidade de até três agentes anti-TNF poderiam ser incluídos no estudo. Foram excluídos pacientes com uso prévio de qualquer agente biológico que não seja anti-TNF, com outras doenças inflamatórias ativas que não AP; infecção ativa 2 semanas antes da randomização ou histórico de infecções contínuas, crônicas ou recorrentes; histórico de doença maligna nos últimos 5 anos (excluindo carcinoma basocelular ou queratose actínica, câncer cervical <i>in situ</i> ou pólipos malignos não invasivos do cólon) e gravidez.
Randomização	1:1:1:1, com estratificação de acordo com <i>status</i> do tratamento com anti-TNF (pacientes <i>naïve</i> [60%] e com resposta inadequada)
Intervenção	Secuquinumabe 150 mg, 300 mg ou 75 mg por via subcutânea uma vez por semana a partir do <i>baseline</i> durante quatro semanas e após isso, uma vez a cada quatro semanas

Comparador	Placebo uma vez por semana a partir do <i>baseline</i> durante quatro semanas e após isso, uma vez a cada quatro semanas. ¹
Desfechos	ACR20, ACR50 e atividade da doença

ECR: Ensaio clínico randomizado; CASPAR: *The Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*; AP: Artrite psoriásica; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; TNF: Fator de necrose tumoral; ACR: *American College of Rheumatology*. ¹ Na semana 16 os pacientes foram reavaliados e classificados de acordo com a resposta ACR20 como respondedores (melhora de ≥20% em relação ao *baseline* nas articulares sensíveis e inchadas) ou não respondedores. Os pacientes do grupo placebo foram re-randomizados (1:1) para receber secuquinumabe 300 ou 150 mg SC a cada 4 semanas a partir da semana 16 (não-respondedores) e ou a partir da semana 24 (respondedores).

Dos 397 pacientes randomizados na amostra total, 62% completaram cinco anos de tratamento, 64/100 originalmente do grupo secuquinumabe 300 mg, 65/100 do grupo secuquinumabe 150 mg, 59/99 do grupo secuquinumabe 75 mg e 60/98 do grupo placebo. Especificamente para pacientes *naïves* de anti-TNF, o tamanho amostral nesta análise foi de 67 pacientes no grupo secuquinumabe 300 mg e 63 pacientes no grupo secuquinumabe 150 mg.

A análise em pacientes *naïves* de tratamento com biológicos, especificamente, indicou que o uso de secuquinumabe em doses de 150 mg e 300 mg levou a manutenção dos desfechos resposta ACR20 e ACR50 por até 260 semanas (Tabela 21).

Tabela 21. Respostas ACR em pacientes *naïves* de tratamento com anti-TNF.

N (%) ¹	Secuquinumabe 300 mg (n=67)	Secuquinumabe 150 mg (n=63) ²
ACR20		
Semana 156	46/54 (85%)	39/51 (76%)
Semana 208	40/53 (75%)	39/51 (76%)
Semana 260	39/49 (80%)	37/48 (77%)
ACR50		
Semana 156	36/54 (67%)	22/51 (43%)
Semana 208	29/53 (55%)	28/51 (55%)
Semana 260	26/49 (53%)	21/48 (44%)

TNF: fator de necrose tumoral; ACR: *American College of Rheumatology*. ¹ Dados foram apresentados de acordo com o observado em pacientes originalmente randomizados para o seu respectivo grupo de tratamento. ² Este grupo incluiu 29 pacientes do subgrupo *naïves* de tratamento com anti-TNF e 20 do subgrupo de pacientes com resposta inadequada ou intolerância a anti-TNF que foram originalmente designados para secuquinumabe 150 mg e escalados para 300 mg a partir da semana 128 ou posterior, de acordo com emenda ao protocolo.

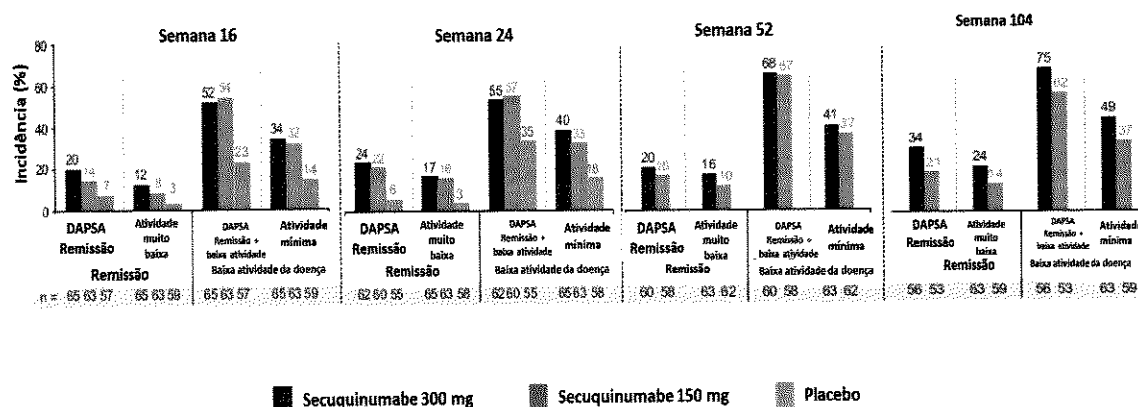
Com base nesses achados, conclui-se que o uso de secuquinumabe é capaz de manter a resposta ACR de forma sustentada em pacientes com AP *naïves* de tratamento com anti-TNF por até cinco anos.

5.7.3 Coates et al., 2020 (subanálise de atividade da doença)

Coates et al., 2020, realizaram uma subanálise do ECR FUTURE 2 com o objetivo de avaliar os estados de remissão ou baixa atividade da doença usando os índices compostos do DAPSA e a doença residual mínima para pacientes com AP tratados com secuquinumabe.

Para cada paciente com dados avaliáveis na visita de interesse, o DAPSA foi calculado como a soma de: (i) contagem de articulação edemaciada (amplitude: 0 a 66), (ii) contagem de articulação dolorida (amplitude: 0 a 68), (iii) medida da escala visual analógica (EVA) para dor do paciente - em centímetros (amplitude: 0 a 10), (iv) medida da avaliação global do paciente na EVA - em centímetros (amplitude: 0 a 10) e (v) proteínas de fase aguda, representada pelo nível de CRP em mg/dL (amplitude: 0 - 10 mg/dL). Remissão da doença, remissão da doença e baixa atividade, atividade moderada da doença e alta atividade da doença segundo DAPSA foram definidos como estados de atividade da doença com pontuação de corte de ≤ 4 , ≤ 14 , >14 a ≤ 28 e >28 , respectivamente. Para pacientes *naïves* de tratamento com anti-TNF, apenas resultados para atividade da doença de acordo com DAPSA foram reportados.

De acordo com os resultados, em um subgrupo *naïve* de anti-TNF, o uso de secuquinumabe levou a maiores proporções de remissão da doença e baixa atividade da doença com DAPSA, remissão da doença segundo DAPSA, atividade da doença muito baixa e atividade mínima da doença que o uso de placebo em todos os intervalos, mantendo-se até a semana 104 (Figura 5).



DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; TNF: fator de necrose tumoral. Os dados mostrados são o conjunto completo de análises, n é o número de pacientes avaliáveis.

Figura 5. Atividade da doença até a semana 104 em pacientes *naïve* de tratamento com anti-TNF.

Portanto, esses resultados indicam que o uso de secuquimabe pode levar a maior proporção de pacientes *naïves* de tratamento com anti-TNF a remissão e a baixa atividade da doença usando o escore DAPSA quando comparado ao placebo, com resultados se mantendo até 104 semanas.

5.7.4 Kivitz et al., 2019 (avaliação em 104 semanas)

Kivitz, *et al.*, 2020, conduziram o ECR FUTURE 4, de fase III, duplo cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do regime subcutâneo de secuquimabe 150 mg, com ou sem dose de indução, durante 104 semanas em pacientes com AP ativa.

Foram incluídos pacientes com ≥ 18 anos que preencheram o critério CASPAR, com AP ativa apesar de uso prévio de AINEs com ou sem MMCD biológicos ou convencionais. Foram excluídos pacientes com uso prévio de secuquimabe ou a outros medicamentos da mesma classe, com infecção ativa nos últimos dois anos ou histórico de infecção em andamento, ou evidência de tuberculose ou outras doenças inflamatórias que não psoríase.

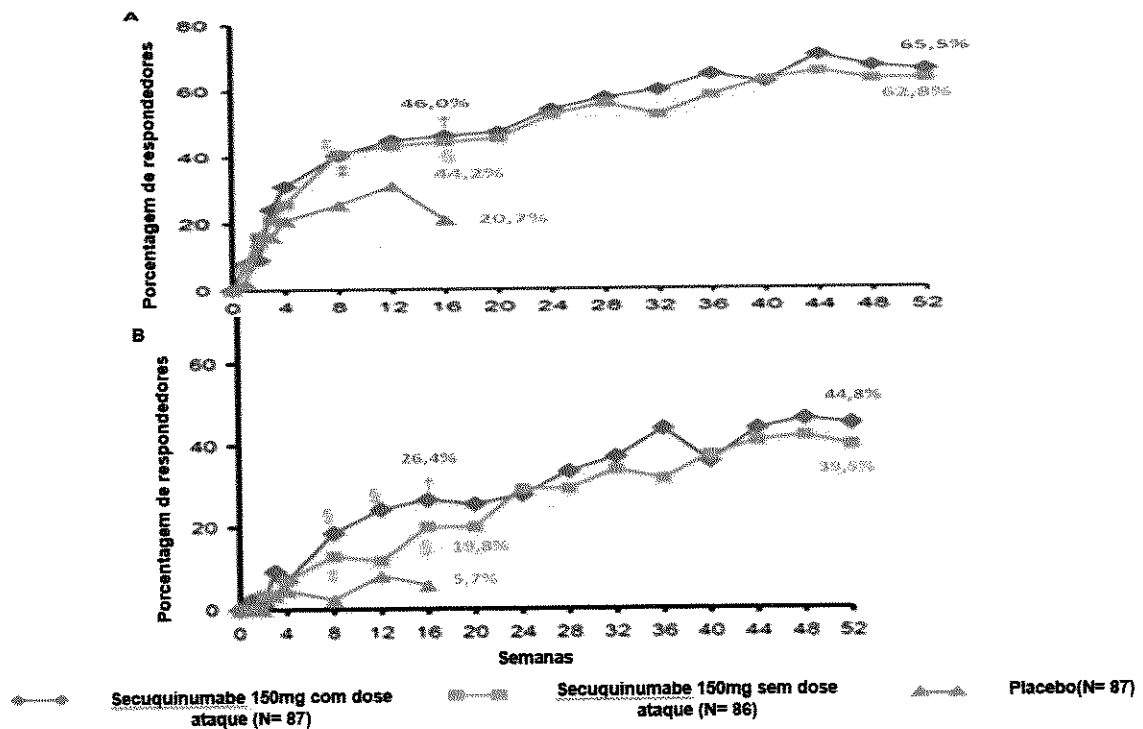
Após um período de triagem de até 10 semanas, 341 pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1:1:1 a um dos três grupos de tratamento: (i) indução de 150 mg de secuquimabe nas semanas 0, 1, 2 e 3, seguida de administração a cada 4 semanas a partir da semana 4; (ii) secuquimabe 150 mg sem dose de indução, recebendo tratamento com secuquimabe no *baseline* e placebo nas semanas 1, 2 e 3, seguido de administração a cada 4 semanas a partir da semana 4; (iii) pacientes no grupo placebo seguiram o mesmo regime (placebo nas semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12) e receberam secuquimabe 150 mg SC sem dose de indução a partir da semana 16 (para não-respondedores) ou semana 24 (para respondedores), com os pacientes sendo classificados como respondedores quando tiveram uma melhora $\geq 20\%$ em relação ao *baseline* nas articulações doloridas e inchadas.

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes com resposta ACR20 na semana 16. Os desfechos secundários foram avaliados como parte de uma estratégia hierárquica predefinida de teste de hipóteses na semana 16 com secuquimabe *versus* placebo e incluíram alteração no *baseline* no DAS28-CRP, resposta PASI75 em pacientes com psoríase afetando $\geq 3\%$ da área da superfície corporal, alteração no *baseline* no SF-36 PCS, resposta ACR50 e resposta ACR20 na semana 4. A segurança e tolerabilidade gerais também

foram avaliadas. Para fins desta revisão, apenas os desfechos avaliados na análise de subgrupo para pacientes *naïve* de tratamento com anti-TNF serão descritos.

Dos 341 pacientes incluídos no estudo, 87/114 do grupo secuquinumabe 150 mg com dose de indução, 86/113 do grupo secuquinumabe 150 mg sem dose de indução e 87/114 do grupo placebo eram *naïve* de tratamento com anti-TNF.

Em 16 semanas, as proporções de pacientes com resposta ACR20 e ACR50 nos grupos secuquinumabe foram significativamente maiores que no grupo placebo. Em 52 semanas, a proporção de pacientes nos grupos secuquinumabe que alcançou tais respostas mostraram aumento, mostrando persistência do benefício em um período prolongado (Figura 6).



†p-valor<0,001; ‡p-valor<0,01; §p-valor<0,05 versus placebo.

Figura 6. Taxas de resposta do (A) ACR20 e (B) ACR50 até a semana 52.

Com base nos resultados apresentados, conclui-se que o uso de secuquinumabe 150 mg, independente de dose de indução, é significativamente superior ao placebo em 16 semanas para os desfechos resposta ACR20 e ACR50, mantendo sua eficácia em até 52 semanas no tratamento de pacientes com AP *naïve* de tratamento com anti-TNF.

5.7.5 Van der Heijde et al., 2020 (subanálise da progressão radiográfica do FUTURE 5)

Van der Heijde et al., 2020, conduziram uma subanálise do ECR FUTURE 5 com o objetivo de avaliar o efeito do secuquinumabe na progressão radiográfica por 52 semanas em pacientes com AP ativa. As características metodológicas do FUTURE 5 estão descritas na Tabela 22.

Tabela 22. Características metodológicas do estudo FUTURE 5.

Desenho do estudo	ECR duplo -cego, controlado por placebo, de fase III
População	Pacientes com ≥ 18 anos, que atenderam ao critério CASPAR, com sintomas de AP moderada a grave por pelo menos seis meses (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações sensíveis apesar de ≥ 4 semanas de tratamento com AINEs ou intolerância a eles), e registro de histórico ou presença atual de psoríase em placas ou alterações psoriásicas nas unhas. Foram excluídos pacientes com histórico ou presença de infecção em andamento, uso de biológico prévio outro que não anti-TNF, uso de ≥ 3 anti-TNFs prévios e outras doenças inflamatórias ativas que não AP.
Randomização	2:2:2:3, com estratificação de acordo com <i>status</i> do tratamento com anti-TNF
Intervenção	Secuquinumabe 300 mg com dose de indução Secuquinumabe 150 mg com dose de indução Secuquinumabe 150 mg sem dose de indução Nas semanas 0, 1, 2 e 3 e a cada quatro semanas
Comparador	Placebo nas semanas 0, 1, 2 e 3 e a cada quatro semanas. ¹
Desfechos	vdH-mTSS, ACR20, ACR50, ACR70, PASI75, PASI90, HAQ-DI, resolução de entesite, resolução de dactilite

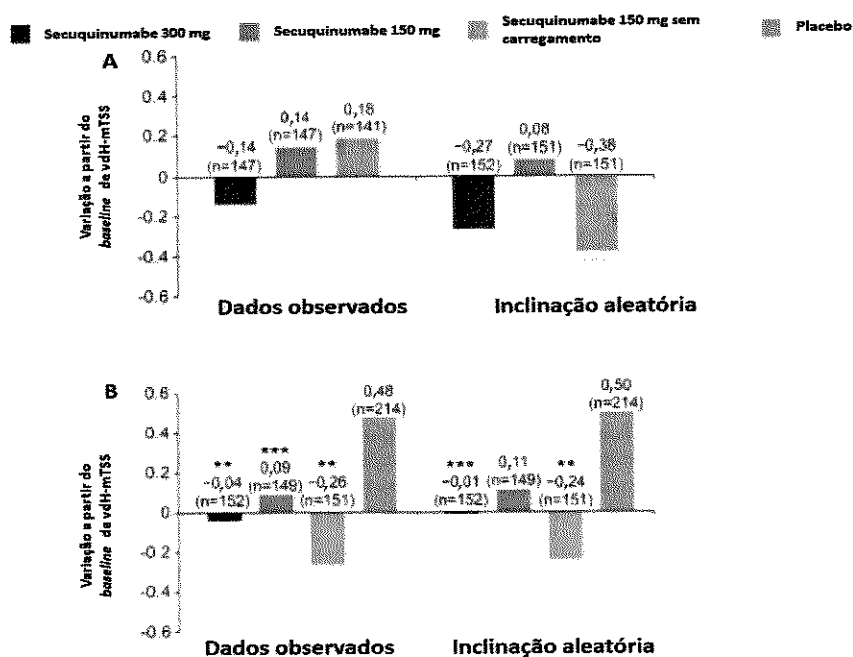
ECR: Ensaio clínico randomizado; CASPAR: *The Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*; AP: Artrite psoriásica; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; TNF: Fator de necrose tumoral; ACR: *American College of Rheumatology*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; HAQ-DI: *Health assessment questionnaire - Disability Index*; vdH-TSS: *Sharp/van der Heijde score* modificado. ¹ Na semana 16 os pacientes foram reavaliados e classificados de acordo com a resposta ACR20 como respondedores (melhora de $\geq 20\%$ em relação ao *baseline* nas articulações sensíveis e edemaciadas) foram re-randomizados (1:1) para receber secuquinumabe 300 ou 150 mg SC a cada 4 semanas. Os pacientes restantes nesse grupo fizeram switch para secuquinumabe 300 ou 150 mg na semana 24.

Ao todo, 996 pacientes com AP ativa foram randomizados (2:2:2:3) para receber secuquinumabe 300mg com dose de indução (n=222), 150 mg com dose de indução (n=220), 150 mg sem dose de indução (n=222) e placebo (n=332), respectivamente. Destes, 86,6% completaram as 52 semanas de estudo. No *baseline*, aproximadamente 70% da população total era *naïve* de anti-TNF, sendo n=154, 155, 158 e 234 nos grupos secuquinumabe 300mg com dose de indução, 150 mg com dose de indução, 150 mg sem dose de indução e placebo, respectivamente.

O desfecho primário de eficácia foi a progressão radiográfica, avaliada pela variação no *Sharp/van der Heijde score* modificado (vdH-mTSS) em relação ao *baseline*. A análise estatística usou um modelo linear de efeitos mistos (inclinação aleatória) nas semanas 24 e

52, e de dados observados na semana 52. Além disso, as avaliações na semana 52 incluíram parâmetros de eficácia adicionais (modelos de imputação de não-respondedores e efeitos mistos para medidas repetidas).

Em pacientes *naïve* de anti-TNF as variações médias no *baseline* no vdH-mTSS por inclinação aleatória, dados observados e análises de extrapolação linear demonstraram progressão significativamente menor com o uso de secuquinumabe que com o uso de placebo, na semana 24 (Figura 7B). Na semana 52, em que não havia mais braço placebo, a proporção de pacientes *naïve* de anti-TNF sem progressão radiográfica foi de 94,6% (secuquinumabe 300 mg com dose de indução), 85,7% (secuquinumabe 150 mg com dose de indução), 88,7% (secuquinumabe 150 mg sem dose de indução) – Figura 7A.



vdH-mTSS: *Sharp/van der Heijde score* modificado. **p-valor<0,001; ***p-valor<0,05 versus placebo.

Figura 7. Variações médias no vdH-mTSS em relação ao *baseline* na (A) semana 52 e (B) semana 24.

Ainda, as respostas ACR20, ACR50, ACR70, PASI75 e PASI90, assim como o escore HAQ-DI e as resoluções de entesite e dactilite em 52 semanas para secuquinumabe estão representados na Tabela 23.

Tabela 23. Resultados de eficácia na semana 52 para pacientes *naïve* de anti-TNF.

Desfechos de eficácia	300 mg com dose de indução (n=154)	150 mg com dose de indução (n=155)	150 mg sem dose de indução (n=158)
Resposta, ACR20 %	72,7	74,2	69,6
Resposta ACR50, %	53,2	49,7	48,1
Resposta ACR70, %	33,1	30,3	26,6
Resposta PASI75 (<i>baseline</i> psoríases \geq 3% área de superfície corporal), %	(n=75) 77,3	(n=95) 69,5	(n=92) 63,0
Resposta PASI90 (<i>baseline</i> psoríases \geq 3% área de superfície corporal), %	(n=75) 56,0	(n=95) 54,7	(n=92) 43,5
Escore HAQ-DI, variação na média dos mínimos quadrados no <i>baseline</i> (EP)	-0,59 (0,04)	-0,57 (0,04)	-0,57 (0,04)
Resolução de entesíte (subconjunto entesíte), %	(n=97) 76,3	(n= 9) 69,9	(n=87) 64,4
Resolução de dactilite (subconjunto dactilite), %	(n=55) 80,0	(n=52) 80,8	(n=79) 72,2

ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; HAQ-DI: Health assessment questionnaire - Disability Index; EP: erro padrão.

Assim, conclui-se que, o tratamento com secuquinumabe levou a menor progressão radiográfica que o placebo em 24 semanas, com manutenção deste efeito em 52 semanas em pacientes *naïves* de tratamento com anti-TNF.

5.7.6 Baraliakos *et al.*, 2020 (Estudo MAXIMISE)

Baraliakos e colaboradores (2020), publicaram em resumo de congresso os resultados do estudo MAXIMISE, um ECR, duplo cego de fase 3b que avaliou a eficácia de secuquinumabe no gerenciamento das manifestações axiais da AP frente ao placebo em 52 semanas.

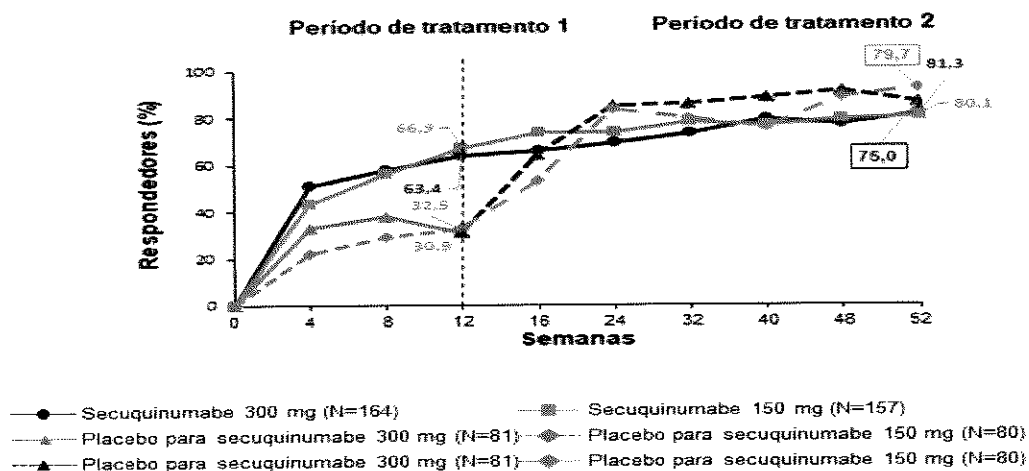
Foram incluídos pacientes adultos (\geq 18 anos) com diagnóstico de AP e classificados pelo critério CASPAR, com escore em escala visual analógica de dor espinhal \geq 40/100 e escore *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) \geq 4 apesar de uso de pelo menos dois AINES. Os pacientes incluídos foram randomizados para receberem secuquinumabe 300 mg ou 150 mg, ou placebo por quatro semanas a cada quatro semanas. Na semana 12, os

pacientes do grupo placebo foram re-randomizados para o tratamento com secuquinumabe 300 mg ou 150 mg.

O desfecho primário foi a resposta *Assessment in SpondyloArthritis International Society* (ASAS) 20 em 12 semanas com secuquinumabe 300 mg. O desfecho secundário chave foi a resposta ASAS20 em 12 semanas com secuquinumabe 150 mg. Os dados em 52 semanas foram apresentados conforme foram observados.

Assim, foram incluídos 498 pacientes: 167 tratados com secuquinumabe 300 mg, 165 com secuquinumabe 150 mg e 166 com placebo.

Os desfechos primário e secundário foram alcançados e se mantiveram até 52 semanas, inclusive com 75% e 79,7% dos pacientes do grupo placebo que foram re-randomizados para secuquinumabe 300 mg e 150 mg, respectivamente, alcançando resposta ASAS20 em 52 semanas (Figura 8).



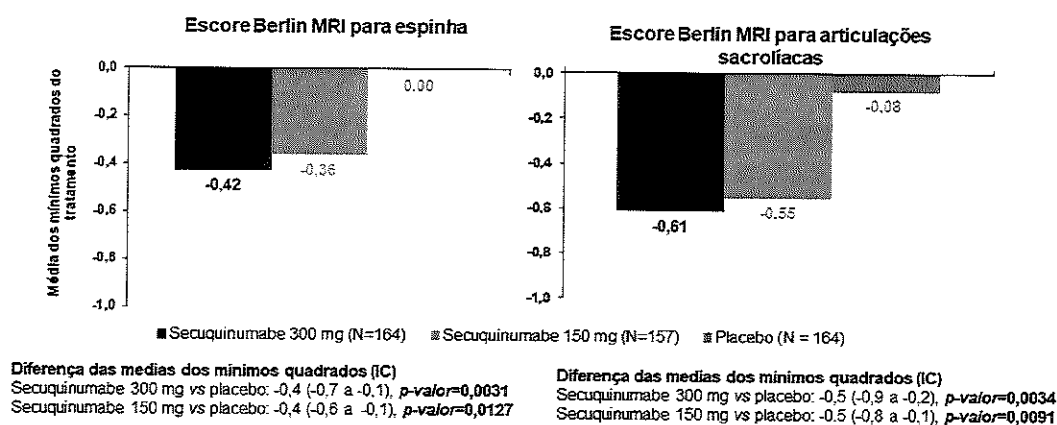
ASAS: *Assessment in Ankylosing Spondylitis*.

Figura 8. Resposta ASAS20 até 52 semanas.

Em 52 semanas, a resposta ASAS40 foi alcançada por 69,1% dos pacientes no grupo secuquinumabe 300 mg, 64,5% dos pacientes dos pacientes no grupo secuquinumabe 150 mg, 62,5% dos pacientes no grupo placebo-secuquinumabe 300 mg e 54,1% dos pacientes no grupo placebo-secuquinumabe 150 mg.

No *baseline*, 59,5%, 53,5% e 64,2% dos pacientes tratados com secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg e placebo possuíam ressonância nuclear positivas para articulações sacrílicas e/ou espinha com escore *Berlin magnetic resonance imaging* (Berlin MRI) ≥ 1 ,

respectivamente. Em 12 semanas, observou-se redução significativa deste escore para os grupos de tratamento com secuquinumabe frente ao placebo (Figura 9).



IC: intervalo de confiança; Berlin MRI: *Berlin magnetic resonance imaging*.

Figura 9. Escore Berlin MRI.

Não foram reportados achados de segurança novos ou inesperados.

Os autores concluíram que o uso de secuquinumabe levou a aumento das respostas ASAS até a semana 52 em pacientes com AP com manifestações axiais e resposta inadequadas a AINEs, além de promover redução significativa das lesões inflamatórias identificadas por ressonância na espinha e articulações sacroilíacas.

5.7.7 Coates et al., 2019 (Análise combinada)

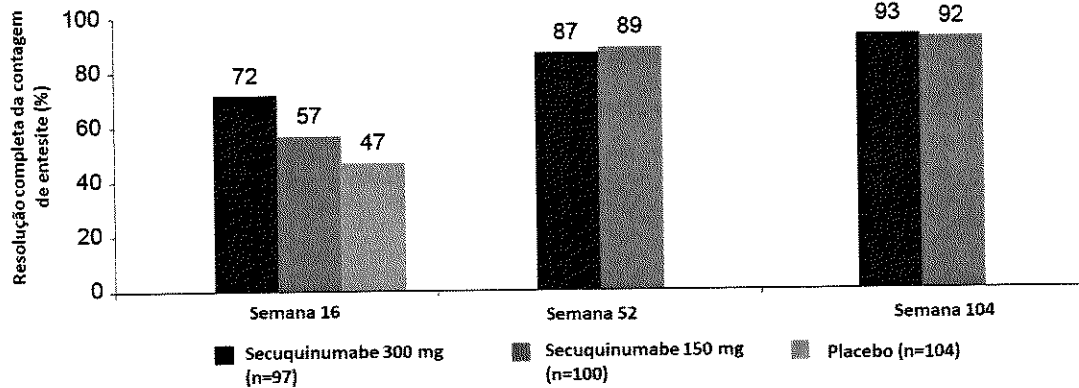
Coates et al., 2019, conduziram uma análise *post-hoc* combinada dos ECRs duplo cegos FUTURE 2 (14) e FUTURE 3 (15) com o objetivo de avaliar o efeito do secuquinumabe na resolução da entesite em pacientes com AP.

Os desfechos avaliados em pacientes *naïves* de tratamento com anti-TNF foram: proporção de pacientes com resolução completa da entesite em 104 semanas e tempo até resolução da entesite.

Assim, dos 712 pacientes incluídos na análise combinada, 65% possuíam diagnóstico de entesite no baseline (secuquinumabe 300 mg: 144/239; secuquinumabe 150 mg: 159/238; placebo: 162/235). Entre 63% e 72% dos pacientes eram *naïves* de tratamento com anti-TNF.

A proporção de pacientes com resolução completa da contagem de entesite foi maior nos grupos secuquinumabe (150 mg: 57%; 300 mg: 72%) que no grupo placebo (47%) em 16 semanas. Em 52 semanas, observou-se um aumento da proporção de pacientes que alcançou

esse desfecho nos grupos secuquinumabe (150 mg: 89%; 300 mg: 87%). Tal proporção foi ainda maior em 104 semanas (150 mg: 92%; 300 mg: 93%) – Figura 10.



TNF: fator de necrose tumoral.

Figura 10. Proporção de pacientes *naïves* de anti-TNF com entesite no *baseline* e que alcançaram resolução completa em 104 semanas.

O tempo mediano para resolução da contagem de entesite em pacientes *naïves* de anti-TNF com entesite no *baseline* foi menor que o placebo, sendo de 85 dias, 57 dias e 120 dias para secuquinumabe 150 mg, secuquinumabe 300 mg e placebo, respectivamente.

Desta forma, esta análise *post-hoc* concluiu que, em pacientes *naïves* de anti-TNF com entesite no *baseline*, o uso de secuquinumabe é capaz de levar a resolução precoce e sustentada da entesite.

5.7.8 Comparações de secuquinumabe *versus* certolizumabe pegol

Lu et al., 2019

Nesta seção, foram descritas as comparações indiretas entre secuquinumabe 150 mg e 300 mg e certolizumabe pegol (doses de 200 mg a cada duas semanas e de 400 mg a cada quatro semanas) para a amostra total do estudo e cujos detalhes metodológicos já foram descritos acima.

Assim, o secuquinumabe (300 e 150 mg) mostrou-se numericamente superior ao certolizumabe pegol, apesar de não apresentar significância estatística para os desfechos resposta ACR20 e resposta PASI75 (Tabela 24).

Tabela 24. Análise de eficácia.

OR (IC 95%)	ACR20	PASI75
Secuquinumabe 150 mg versus certolizumabe pegol	1,06 (0,64 a 2,08)	1,85 (0,83 a 4,12)
Secuquinumabe 300 mg versus certolizumabe pegol	1,30 (0,76 a 2,20)	2,45 (1,05 a 5,72)

ACR: American College of Rheumatology; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

Na análise de segurança também não foram observadas diferenças significativas entre secuquinumabe e certolizumabe pegol (Tabela 25).

Tabela 25. Análise de segurança.

OR (IC 95%)	EA	EA grave
Secuquinumabe 150 mg versus certolizumabe pegol	0,98 (0,60 a 1,59)	0,44 (0,14 a 1,36)
Secuquinumabe 300 mg versus certolizumabe pegol	0,93 (0,56 a 1,54)	0,47 (0,14 a 1,56)

EA: evento adverso; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

Assim, conclui-se que o secuquinumabe mostrou-se numericamente superior ao certolizumabe pegol para o desfecho proporção de pacientes que alcançou ACR20 no tratamento de indução da AP, não diferindo do seu comparador em termos de segurança.

McInnes et al., 2018

Nesta seção, foram descritas as comparações indiretas entre secuquinumabe 150 mg e 300 mg e certolizumabe pegol para a população total do estudo e cujos detalhes metodológicos já foram descritos acima.

Para esta comparação, o uso de secuquinumabe foi significativamente superior ao uso de certolizumabe pegol para o desfecho PASI75, indicando que pacientes tratados com secuquinumabe apresentam maior risco de alcançar este desfecho que aqueles tratados com o comparador. Para os demais desfechos, apesar de secuquinumabe não ter diferido

significativamente de certolizumabe pegol, apresentou resultados numericamente superiores (Tabela 26).

Tabela 26. Desfechos de eficácia.

Risco relativo (IC 95%)	ACR20	ACR50	ACR70	PASI75	PsARC
Secuquinumabe 150 mg versus					
Certolizumabe pegol 400mg¹	1,34 (0,79 a 2,37)	1,57 (0,69 a 3,71)	1,84 (0,61 a 5,83)	3,05 (1,61 a 6,64)	1,07 (0,85 a 1,39)
Certolizumabe pegol 200 mg¹	1,27 (0,75 a 2,19)	1,45 (0,64 a 3,31)	1,65 (0,54 a 5,01)	2,67 (1,47 a 5,55)	1,05 (0,80 a 1,30)
Secuquinumabe 300 mg versus					
Certolizumabe pegol 400mg¹	1,29 (0,74 a 2,28)	1,46 (0,63 a 3,51)	1,67 (0,53 a 5,37)	3,34 (1,78 a 7,15)	1,10 (0,83 a 1,41)
Certolizumabe pegol 200 mg¹	1,21 (0,69 a 2,11)	1,34 (0,57 a 3,13)	1,49 (0,46 a 4,70)	2,91 (1,61 a 5,94)	1,09 (0,76 a 1,34)

IC: intervalo de confiança; ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria. Valores >1 indicam superioridade de secuquinumabe. ¹ Com dose de indução de 400 mg.

Assim, conclui-se que o secuquinumabe foi significativamente superior ao certolizumabe pegol para o desfecho de resposta PASI75, não diferindo significativamente dos demais desfechos, apesar de apresentar superioridade numérica para resposta ACR20, ACR50, ACR70 e PsARC no tratamento de indução da AP.

Oelke et al., 2019

Oelke e colaboradores (2019), conduziram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a descontinuação, persistência e adesão em 12 meses em pacientes com AP que iniciaram secuquinumabe ou anti-TNF subcutâneo. Os dados metodológicos deste estudo foram descritos acima. Nesta seção serão reportados os dados de secuquinumabe frente ao certolizumabe pegol em pacientes *naïves* de tratamento.

Foram incluídos 1.558 pacientes: 46,2% (n=720) tratados com adalimumabe, 27,3% (n=426) tratados com etanercepte, 6,0% (n=93) tratados com certolizumabe pegol, 4,1% (n=64) tratados com golimumabe e 16,4% (n=255) tratados com secuquinumabe. Destes

pacientes 70,7% (n=1.102) eram *naïves* de tratamento com biológicos e 29,3% (n=456) já haviam sido tratados com este tipo de medicamento previamente.

Em 12 meses, para a amostra total do estudo, o secuquinumabe apresentou menor taxa de descontinuação do que certolizumabe pegol (36,5% *versus* 51,6%). De forma concordante, o secuquinumabe apresentou maior média de dias em persistência ao tratamento (282,8 dias [DP: 127,5] *versus* 240,7 dias [DP: 131,9]), assim como maior proporção de pacientes com PDC $\geq 0,80$ (45,9% *versus* 18,3%) e maior média de PDC (0,67 [DP: 0,29] *versus* 0,49 [DP: 0,28]).

Assim, conclui-se que pacientes com AP tratados com secuquinumabe apresentaram menor descontinuação do tratamento, acompanhada de maior persistência e maior adesão quando comparados aqueles tratados com certolizumabe pegol.

5.8 Considerações finais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de secuquinumabe como MMCDbio de primeira linha, após resposta prévia inadequada a MMCDsc em pacientes adultos com artrite psoriásica. Foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análises [Lu et al., 2019; McInnes et al., 2018], dois MAICs [Strand et al., 2019; Mease et al., 2019], um ECR [McInnes et al., 2020a] e um estudo observacional [Oelke et al., 2019].

Segundo o atual PCDT (2018) e as recomendações do relatório de recomendação de atualização do PCDT para AP recentemente publicado pela CONITEC (2020), adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe são os tratamentos recomendados como primeira linha de terapia biológica. Portanto, estes agentes foram considerados como os comparadores de interesse para esta revisão.

Ainda, apenas dados de pacientes *naïves* de tratamento com biológicos foram reportados, uma vez que o secuquinumabe está sendo proposto na primeira linha de terapia biológica, e também por haver evidências que indicam que a resposta ao tratamento subsequente decai após uso de mais de um MMCDbio, principalmente após o uso de um anti-TNF [Merola et al., 2017]. Portanto, é necessário que haja alternativas terapêuticas eficazes já

em primeira linha para que se evite tal queda de resposta quando houver necessidade de alteração da terapia administrada.

Dentre as revisões sistemáticas com meta-análise, as duas apresentaram resultados especificamente para a população *naïves* de tratamento com biológico. Na meta-análise publicada por Lu e colaboradores (2019), em pacientes *naïves* de tratamento com biológicos e considerando o período de indução ao tratamento (≤ 24 semanas), não foram observadas diferenças significativas entre secuquinumabe 300 mg e etanercepte, e entre secuquinumabe e adalimumabe para o desfecho ACR20. Em relação ao desfecho PASI75, não foram observadas diferenças significativas na comparação de secuquinumabe *versus* o adalimumabe, golimumabe e etanercepte. Quando avaliada a segurança, o secuquinumabe mostrou-se superior ao adalimumabe e similar aos demais comparadores.

Na meta-análise Bayesiana de McInnes e colaboradores (2018), o uso de secuquinumabe nas doses 150 mg e 300 mg não diferiu significativamente dos comparadores adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe no tratamento de pacientes com AP *naïves* de biológicos em 16 semanas. Apesar disso, a dose de 150 mg de secuquinumabe mostrou-se numericamente superior ao adalimumabe para todos os desfechos avaliados (ACR20, 50 e 70; PASI50, 75 e 90 e PsARC), e ao golimumabe para os desfechos PASI. A dose de 300 mg de secuquinumabe também mostrou superioridade numérica frente a adalimumabe e golimumabe nos desfechos de PASI50, PASI75 e PASI90.

É importante destacar que dentre as meta-análises incluídas, há diferenças metodológicas na elaboração das mesmas que passam pelo método utilizado para agrupar os dados, conjunto de estudos incluídos e período de seguimento avaliado. Ainda, a ausência de significância estatística pode ter relação com o pequeno tamanho amostral deste grupo de pacientes, assim como a heterogeneidade da composição amostral dos estudos incluídos. Este último se deve ao fato de que alguns estudos possuíam população inteiramente *naïve* de tratamento com biológicos enquanto outros apresentavam população mista.

A revisão também incluiu duas comparações indiretas MAICs: uma *versus* infliximabe e uma *versus* etanercepte. Na comparação indireta entre secuquinumabe e infliximabe em uma população *naïve* de tratamento com biológicos, os resultados indicaram que há uma probabilidade similar entre os tratamentos de alcançarem resposta ACR em curto prazo. Entretanto, em médio e longo prazo (24 e 52 semanas) o uso de secuquinumabe tem maior

probabilidade de levar a resposta ACR que o uso de infliximabe [Strand et al.,2019]. De forma similar, quando comparado ao etanercepte em um subgrupo de pacientes *naïve* de tratamento com biológicos, o secuquinumabe apresentou chances similares as do seu comparador de alcançar resposta ACR em 12 semanas. Já em 24 semanas, o uso de secuquinumabe levou a maior chance de resposta ACR que o uso de etanercepte [Mease et al.,2019].

Para a comparação entre secuquinumabe e adalimumabe, a revisão incluiu um ECR que comparou de forma direta os dois agentes em pacientes com artrite psoriásica tratados em primeira linha com biológicos. De acordo com os resultados, secuquinumabe não diferiu significativamente de adalimumabe para o desfecho proporção de pacientes que alcançou ACR20 em 52 semanas. Adicionalmente, o uso de secuquinumabe levou a melhores resultados em termos de resposta clínica para os desfechos musculoesqueléticos (PsARC), de pele (PASI75, PASI90 e PASI100) e escore combinado (ACR50 + PASI100), com uma maior taxa de retenção ao tratamento, fazendo com que apenas uma baixa porcentagem de pacientes necessite de uma segunda opção de tratamento e, conseqüentemente, tenha uma resposta reduzida ao tratamento [McInnes et al., 2020a].

A segurança de secuquinumabe aos comparadores de interesse foi avaliada de forma indireta pela revisão sistemática com meta-análise em rede publicada por Lu e colaboradores (2019 e no ECR publicado por McInnes e colaboradores (2020a). Na revisão sistemática com meta-análise, não foram observadas diferenças significativas para os desfechos EA e EA graves para as comparações de secuquinumabe com infliximabe, etanercepte e golimumabe. Entretanto quando comparado ao adalimumabe o secuquinumabe (150 mg e 300 mg) apresentou menor chance de EA [Lu et al., 2019]. Por outro lado, no ECR que comparou de forma direta secuquinumabe 300 mg e adalimumabe, o perfil de segurança foi similar entre os medicamentos, apresentando achados compatíveis com relatos prévios [McInnes et al., 2020].

Em um estudo observacional, observou-se que pacientes *naïves* de biológicos tratados com secuquinumabe apresentaram menor descontinuação do tratamento, com maiores persistência e adesão frente a pacientes *naïve* de biológicos tratados com adalimumabe, etanercepte e golimumabe [Oelke et al., 2019].

Além da comparação *versus* adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe, também foram apresentados resultados de revisões sistemáticas com meta-análises para a comparação entre secuquimumabe e certolizumabe pegol, uma vez que o atual PCDT para o tratamento da AP elenca o uso de secuquimumabe na mesma linha de tratamento que este comparador. Nestas comparações, o uso do secuquimumabe mostrou-se pelo menos numericamente superior ao certolizumabe pegol para a maioria dos desfechos apresentados, inclusive levando a maiores proporções de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 em pacientes com AP naive de tratamento com biológicos [Lu et al., 2019; McInnes et al, 2018]. Ainda, pacientes naives de biológicos em uso de secuquimumabe possuem menor descontinuação do tratamento e maiores persistência e adesão que aqueles em uso de certolizumabe pegol [Oelke et al., 2019].

Os estudos de longo prazo reportados como evidências complementares confirmam a eficácia de secuquimumabe em manter a resposta ACR sustentada em pacientes com AP por até cinco anos [Mease et al., 2020; McInnes et al., 2020b]. Além disso, secuquimumabe proporcionou melhora significativa nos sinais e sintomas e sinais característicos de inflamação da doença axial em pacientes com artrite psoriásica com manifestações axiais e resposta inadequada aos AINEs [Baraliakos et al., 2020].

Com base nos achados, conclui-se que secuquimumabe, quando comparado ao adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe, é eficaz e seguro e indica ter eficácia semelhante aos anti-TNF nas respostas articulares e resultados superiores na pele, conforme estudo *head-to-head* (*versus* adalimumabe). Respostas na pele são especialmente importantes ao analisarmos que manifestações cutâneas são a segunda principal reclamação dos pacientes com AP, perdendo apenas para a dor [Prashanth et al., 2018].

Os dados de eficácia e segurança comparativos apresentados estão refletidos nos mais novos *guidelines* de tratamento da AP, os quais colocam o secuquimumabe na mesma linha de tratamento dos anti-TNF, com preferência para o inibidor da IL-17 se o paciente apresentar lesões de pele importantes [Gossec et al; 2020]. Aos dados de eficácia somam-se evidências de segurança, as quais mostram que o secuquimumabe não apresenta contraindicações como insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV ou doença neurológica desmielinizante (bula do medicamento), que são contraindicações para uso de inibidores de TNF [Singh et al., 2019], além de não ter mostrado risco de reativação de tuberculose nos ensaios clínicos. Deste modo,

o secuqinumabe representa uma importante opção terapêutica para pacientes com AP na primeira linha de terapia biológica.

6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Quadro 12 resume as recomendações para secuquinumabe no tratamento de pacientes com artrite psoriásica (AP) das principais agências de ATS no mundo.

Quadro 12. Recomendações de órgãos de ATS com relação à incorporação de secuquinumabe no tratamento da AP.

ATS; País	RECOMENDAÇÃO / OBSERVAÇÃO
<p>NICE; UK</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/TA445/chapter/1-Recommendations</p> <p>[NICE, 2017]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – O NICE recomendou o reembolso de secuquinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa (AP) isoladamente ou metotrexato concomitante, quando os seguintes critérios forem atendidos: – O paciente apresentar artrite periférica com três ou mais articulações doloridas e três ou mais articulações inchadas, e não responder a pelo menos dois medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (MMCDs), administrados individualmente ou em combinação. O tratamento deve normalmente ser iniciado com o medicamento menos dispendioso e pode variar individualmente devido a diferenças no método de administração e nos esquemas de tratamento; OU – O paciente utilizou um agente anti-TNF, mas não respondeu nas primeiras 12 semanas ou deixou de responder após 12 semanas; OU – Nos casos onde os agentes anti-TNF são contraindicados.
<p>CADTH; Canadá</p> <p>https://www.cadth.ca/secukinumab-6</p> <p>[CADTH, 2016]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – O CDEC (<i>Canadian Drug Expert Committee</i>) recomendou o reembolso de secuquinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa (AP) isoladamente ou metotrexato concomitante, quando a resposta do tratamento prévio com MMCD-s tenha sido inadequada e se a seguinte condição for atendida: – O custo anual de tratamento da AP com secuquinumabe não exceda o menor custo anual de tratamento com agente biológico já reembolsado.
<p>SMC; Escócia</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/1167_16_secukinumab_Cosentyx/secukinumab_Cosentyx</p> <p>[SMC, 2016]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Recomendado em agosto de 2016 na indicação autorizada, com restrições: <ul style="list-style-type: none"> o Em pacientes cuja doença não respondeu adequadamente a pelo menos dois MMCD-s padrão, individualmente ou em associação. o Sob contínua disponibilidade de Programa Acesso aos Pacientes (PAS-<i>Patient Access Scheme</i>) que melhore a custo-efetividade de secuquinumabe ou um preço lista equivalente ou menor.
<p>PBS; Austrália</p> <p>http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-pbac-march-2016</p> <p>[PBS, 2016]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Recomendado na indicação autorizada.
<p>AEMPS; Espanha</p> <p>http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx-artritis-psoriasisica.pdf</p> <p>[AEMPS, 2016]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Recomendado na indicação autorizada.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Objetivo

O propósito desta análise é determinar o valor econômico de secuquinumabe no tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos em comparação aos biológicos incorporados na 1ª linha de terapia biológica no SUS (agentes anti-TNF).

7.2 Tipo de análise e justificativa

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

7.3 Perspectiva

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

7.4 População-alvo

A população-alvo incluiu os pacientes adultos com artrite psoriásica (AP) ativa e elegíveis a primeira linha de terapia biológica.

7.5 Horizonte de tempo

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

7.6 Taxa de desconto

Não se aplica.

7.7 Comparadores

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

7.8 Regime posológico

O regime posológico adotado para cada um dos agentes biológicos, comparados nesta análise, para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica, está apresentado na Tabela 27. Considerou-se que um ano calendário corresponde a 48 semanas de tratamento.

Tabela 27. Número de aplicações por paciente por ano.

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

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

A dose de infliximabe foi calculada utilizando como premissa uma média corporal de 70 kg. Um paciente que requer uma fração de ampola, foi assumido receber ampola completa do medicamento. Baseado nessas considerações e na média de dose recomendada de 5mg/kg utilizando 100 mg de pó liofilizado para solução, são necessárias 4 ampolas para ser administradas por dose, conforme Tabela 28.

Tabela 28. Número de ampolas utilizadas por aplicação de infliximabe.

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

7.9 Custos

Nesta análise, foram considerados somente os custos de aquisição dos medicamentos sob a perspectiva do SUS, conforme Tabela 29. Assumiu-se que os demais custos diretos não diferem significativamente entre os tratamentos, portanto, não foram incluídos.

Tabela 29. Custos unitários de aquisição de medicamentos biológicos.

Tratamento biológico	Custo unitário de aquisição pelo Ministério da Saúde (R\$)	Fonte
Adalimumabe	439,87	DOU 06/07/2020
Etanercepte	262,26	DOU 14/01/2020
Golimumabe	1.142,70	DOU 23/12/2019
Infliximabe	797,73	DOU 20/12/2019
Secuquinumabe	612,00*	Preço ofertado Novartis

*Por caneta preenchida secuquinumabe 150 mg/ml.

Além disso, considerando o fato de que o secuquinumabe é indicado em diferentes doses (150 mg ou 300 mg), de acordo com a bula do medicamento, apresentamos também no caso base o custo de tratamento anual com a ponderação das doses de secuquinumabe.

Para o cálculo do custo de tratamento anual com a ponderação das doses de secuquinumabe utilizou-se como referência os resultados obtidos do painel de especialistas, conduzido em agosto/2020 pela Novartis. Segundo este painel há uma estimativa clara, na prática clínica, quanto à proporção de pacientes que apresentam psoríase moderada a grave concomitante (elegíveis ao uso de secuquinumabe na dose de 300 mg) estimada entre 10% a 20%; bem como a estimativa da parcela de pacientes que iniciam com a dose de 150 mg mas que poderão ter a dose escalonada para 300 mg, conforme a resposta clínica, estimada pelos especialistas que participaram do painel entre 30% a 40%. Esses resultados podem ser corroborados pelo estudo de Tillett e colaboradores (2020), mencionado no capítulo 2.7.1 deste documento, que identificou que 22,1% dos pacientes com artrite psoriásica apresentam psoríase moderada a grave concomitante e pelo estudo de Mease e colaboradores (2020), o qual reporta que 36,4% dos pacientes necessitaram aumentar a dose de secuquinumabe de 150 mg para 300 mg.

Sendo assim, para o cálculo do custo de tratamento com a ponderação das doses do secuquinumabe, assumiu-se que 60% dos pacientes (20% dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante e 40% dos pacientes que iniciam com a dose de 150mg, mas podem ter a dose escalonada para 300 mg, conforme a resposta clínica) utilizarão

o secuquinumabe na dose de 300 mg e que os outros 40% dos pacientes estarão em uso de secuquinumabe na dose de 150 mg. Para facilitar a compreensão, os resultados de secuquinumabe serão descritos como **Secuquinumabe 150 mg**, referindo-se àqueles pacientes que fazem uso da dose recomendada (150 mg), **Secuquinumabe 300 mg**, referindo-se àqueles pacientes que fazem uso da dose de 300 mg e **Secuquinumabe 150mg/300mg**, referindo-se à ponderação das doses de 150 mg/300 mg.

7.10 Resultados do caso base

O custo anual do tratamento com secuquinumabe, por paciente, em comparação aos demais biológicos atualmente disponibilizados no SUS na primeira linha de terapia biológica, para o tratamento da AP, está apresentado na Tabela 30-32 e na Figura 11.

Tabela 30. Custo anual do tratamento por paciente - secuquinumabe 150 mg

Tratamento biológico	Custo por paciente Ano 1 (R\$)	Diferença (R\$)	Custo por paciente Ano 2* (R\$)	Diferença (R\$)
Secuquinumabe 150mg	9.180,00	-	7.344,00	-
Adalimumabe	10.556,88	-1.376,88	10.556,88	-3.212,88
Etanercepte	12.588,48	-3.408,48	12.588,48	-5.244,48
Golimumabe	13.712,40	-4.532,40	13.712,40	-6.368,40
Infliximabe	26.325,09	-17.145,09	19.145,52	-11.801,52

*Ano 2: do segundo ano em diante.

Tabela 31. Custo anual do tratamento por paciente considerando o custo ponderado de secuquinumabe 150mg/300mg#

Tratamento biológico	Custo por paciente Ano 1 (R\$)	Diferença (R\$)	Custo por paciente Ano 2* (R\$)	Diferença (R\$)
Secuquinumabe 150mg/300mg	14.688,00	-	11.750,40	-
Adalimumabe	10.556,88	4.131,12	10.556,88	1.193,52
Etanercepte	12.588,48	2.099,52	12.588,48	-838,08
Golimumabe	13.712,40	975,60	13.712,40	-1.962,00
Infliximabe	26.325,09	-11.637,09	19.145,52	-7.395,12

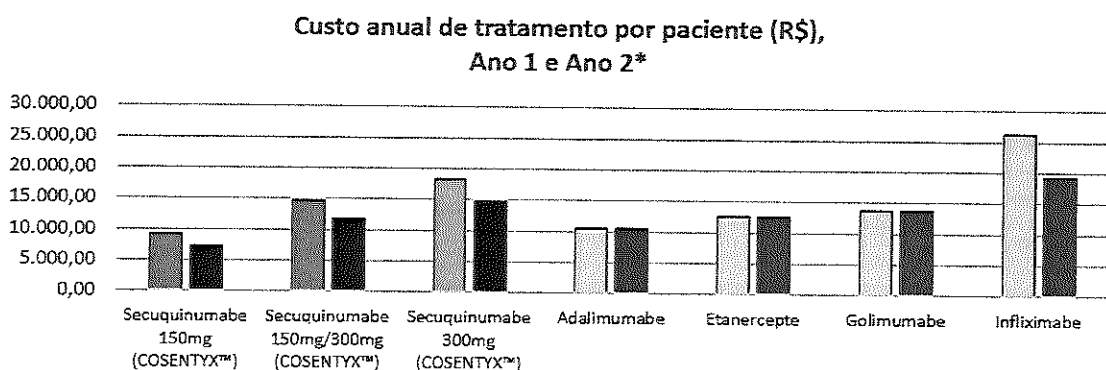
*Ano 2: do segundo ano em diante.

60% dos pacientes em uso de secuquinumabe 300 mg e 40% dos pacientes em uso de secuquinumabe 150 mg.

Tabela 32. Custo anual do tratamento por paciente - secuquinumabe 300 mg

Tratamento biológico	Custo por paciente Ano 1 (R\$)	Diferença (R\$)	Custo por paciente Ano 2* (R\$)	Diferença (R\$)
Secuquinumabe 300mg	18.360,00	-	14.688,00	-
Adalimumabe	10.556,88	7.803,12	10.556,88	4.131,12
Etanercepte	12.588,48	5.771,52	12.588,48	2.099,52
Golimumabe	13.712,40	4.647,60	13.712,40	975,60
Infliximabe	26.325,09	-7.965,09	19.145,52	-4.457,52

*Ano 2: do segundo ano em diante.



*Ano 2: do segundo ano em diante.

Figura 11. Custo anual de tratamento por paciente com artrite psoriásica.

7.11 Análise de sensibilidade

Com o objetivo de testar a robustez do modelo, uma análise determinística foi realizada na qual o impacto nos resultados foi avaliado por meio da variação de um parâmetro por vez enquanto os demais permaneceram constantes. Sendo assim, quatro parâmetros foram variados conforme mostra o Quadro 13.

Quadro 13. Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade.

Parâmetro	Descrição
Número de semanas no ano-calendário	Caso base: 48 semanas. Análise de sensibilidade: 52 semanas. Neste cenário, o total de unidades farmacêuticas necessárias por paciente no Ano 1 é alterado para: adalimumabe (de 24 para 26), etanercepte (48 para 52), infliximabe (de 33 para 35), secuquinumabe 150 mg (de 15 para 16) e secuquinumabe 300 mg (de 30 para 32). Não há alteração para golimumabe (12 unidades). Nos anos subsequentes: adalimumabe (de 24 para 26), etanercepte (48 para 52), infliximabe (de 24 para 26). Não há alteração para golimumabe (12 unidades), secuquinumabe 150 mg (12 unidades) e 300 mg (24 unidades).
Peso corporal médio	Caso base: 70 Kg. Análise de sensibilidade: 60 kg. Neste cenário o número de ampolas de infliximabe necessárias por aplicação altera de 4 ampolas para 3 ampolas.
Custo de aquisição dos comparadores	Caso base: custo de aquisição do Ministério da Saúde. Análise de sensibilidade: redução de 10% no custo de aquisição dos seguintes medicamentos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Manutenção do custo de aquisição de secuquinumabe.
Custo ponderado do secuquinumabe	Caso base: 60% secuquinumabe 300mg e 40% secuquinumabe 150 mg. Análise de sensibilidade: 80% secuquinumabe 300mg e 20% secuquinumabe 150 mg

As Tabelas 33-36 mostram os resultados com a variação dos parâmetros apresentados acima.

Tabela 33. Análise de sensibilidade: ano-calendário de 52 semanas.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	CUSTO POR PACIENTE ANO 1 (R\$)	CUSTO POR PACIENTE ANO 2* (R\$)
Adalimumabe	11.436,62	11.436,62
Etanercepte	13.637,52	13.637,52
Golimumabe	13.712,40	13.712,40
Infliximabe	27.920,55	20.740,98
Secuquinumabe 150mg	9.792,00	7.344,00
Secuquinumabe 150mg/300mg	15.667,20	11.750,40
Secuquinumabe 300mg	19.584,00	14.688,00

*Ano 2: do segundo ano em diante.

Tabela 34. Análise de sensibilidade: peso corporal médio de 60Kg.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	CUSTO POR PACIENTE ANO 1 (R\$)	CUSTO POR PACIENTE ANO 2* (R\$)
Adalimumabe	10.556,88	10.556,88
Etanercepte	12.588,48	12.588,48
Golimumabe	13.712,40	13.712,40
Infliximabe	19.743,82	14.359,14
Secuquinumabe 150mg	9.180,00	7.344,00
Secuquinumabe 150mg/300mg	14.688,00	11.750,40
Secuquinumabe 300mg	18.360,00	14.688,00

*Ano 2: do segundo ano em diante.

Tabela 35. Análise de sensibilidade: redução de 10% no custo de aquisição dos comparadores.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	CUSTO POR PACIENTE ANO 1 (R\$)	CUSTO POR PACIENTE ANO 2* (R\$)
Adalimumabe	9.501,19	9.501,19
Etanercepte	11.329,63	11.329,63
Golimumabe	12.341,16	12.341,16
Infliximabe	23.692,58	17.230,97
Secuquinumabe 150mg	9.180,00	7.344,00
Secuquinumabe 150mg/300mg	14.688,00	11.750,40
Secuquinumabe 300mg	18.360,00	14.688,00

*Ano 2: do segundo ano em diante.

Tabela 36. Análise de sensibilidade: 80% secuquinumabe 300 mg 20% secuquinumabe 150 mg.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	CUSTO POR PACIENTE ANO 1 (R\$)	CUSTO POR PACIENTE ANO 2* (R\$)
Adalimumabe	10.556,88	10.556,88
Etanercepte	12.588,48	12.588,48
Golimumabe	13.712,40	13.712,40
Infliximabe	26.325,09	19.145,52
Secuquinumabe 150mg	9.180,00	7.344,00
Secuquinumabe 150mg/300mg	16.524,00	13.219,20
Secuquinumabe 300mg	18.360,00	14.688,00

7.12 Conclusão

Os resultados mostram que secuquimumabe 150 mg é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada às alternativas de biológicos já incorporados no SUS para o tratamento da artrite psoriásica. Tomando-se como base apenas a dose de manutenção (a partir do segundo ano de tratamento), a economia gerada por paciente pode variar de 30% (vs. adalimumabe) a 62% (vs. infliximabe). A análise de sensibilidade determinística reforça que secuquimumabe 150 mg é a alternativa dominante quando comparada aos demais biológicos já disponibilizados pelos SUS em todos os cenários avaliados.

O cenário base mostrou ainda que, com base no custo de tratamento da dose ponderada de secuquimumabe 150mg/300mg, considerando o ano de manutenção, secuquimumabe apresenta-se como uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao infliximabe, golimumabe e etanercepte (-R\$ 7.395,12 / -R\$ 1.962,00 / -R\$ 838,08). Quando comparado ao adalimumabe, secuquimumabe apresenta um impacto de 11% no custo anual de tratamento por paciente. Ainda, considerando o ano de manutenção, dos quatro cenários apresentados na análise de sensibilidade, em dois cenários (ano calendário de 52 semanas e peso corporal médio) o custo de tratamento da dose ponderada de secuquimumabe 150mg/300mg é menor quando comparado ao infliximabe, golimumabe e etanercepte e nos outros dois cenários (redução do custo dos comparadores e nova ponderação da dose de secuquimumabe) o custo de tratamento da dose ponderada de secuquimumabe 150mg/300mg é menor quando comparado ao golimumabe e infliximabe.

Ainda com base no ano de manutenção, o secuquimumabe 300mg apresenta-se como uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao infliximabe (-R\$ 4.457,42 por paciente/ano). Quando comparado aos demais medicamentos biológicos incorporados na primeira linha de terapia biológica (golimumabe, etanercepte e adalimumabe), secuquimumabe 300mg apresenta um impacto que pode variar de 7% a 39% no custo anual de tratamento por paciente. A análise de sensibilidade determinística confirma os resultados do caso base.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Objetivo

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

8.2 Método

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

8.2.1 População de pacientes tratados no SUS

Foi desenvolvido um modelo de *Markov* que simula o fluxo atual de tratamento com biológicos no SUS dos pacientes com artrite psoriásica, conforme Figura 12. Neste modelo, os pacientes transitam entre o primeiro, segundo ou terceiro agente biológico. A cada ciclo de um ano, o paciente pode manter-se em tratamento com o mesmo agente biológico ou migrar para um próximo agente biológico.

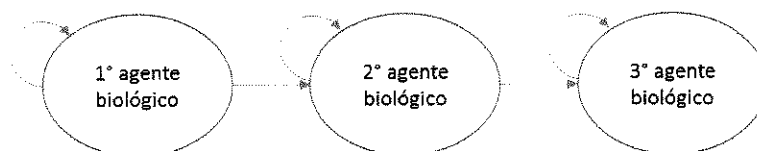


Figura 12. Desenho do modelo de *Markov*

De acordo com o atual PCDT [PCDT,2018], na falha de tratamento com o 1º agente biológico, o paciente pode migrar para um 2º, 3º e até um 4º biológico, conforme ocorre a falha terapêutica com o tratamento anterior.

O número de pacientes com artrite psoriásica atualmente tratados com terapia biológica no SUS foi calculado com base nas informações de demanda de medicamentos coletadas da base de dados oficial do SUS (DATASUS).

Os CIDs considerados para a obtenção dos dados do DATASUS foram:

- M070: Artropatia psoriática interfalangiana distal
- M072: Espondilite psoriásica
- M073: Outras artropatias psoriáticas

De acordo com esses dados, até maio de 2020, haviam 16.903 pacientes com artrite psoriásica tratados com biológicos no SUS, sendo 52% (8.863) tratados com adalimumabe, 19% (3.152) com etanercepte, 9% (1.513) com infliximabe, 5% (896) com o golimumabe e 15% (2.479) com secuquinumabe. A partir do DATASUS, foram obtidos também os números de pacientes atualmente tratados com cada agente biológico, distribuídos entre 1°, 2° e 3° agente biológico, conforme descrito na Tabela 37.

Tabela 37. Número de pacientes tratados com biológicos (DATASUS, mai/2020).

Tratamento biológico	1° agente	2° agente	3° agente	Total
Adalimumabe	7.948	801	114	8.863
Etanercepte	2.720	375	57	3.152
Infliximabe	1.227	217	69	1.513
Golimumabe	626	200	70	896
Secuquinumabe	1.076	943	460	2.479
Total	13.597	2.536	770	16.903

Vale ressaltar que, conforme o PCDT de AP (PCDT,2018), o secuquinumabe está incorporado como 2° linha de terapia biológica no SUS. No entanto, conforme dados do DATASUS, existem 1.076 pacientes em uso de secuquinumabe como 1° biológico, fato este que provavelmente ocorreu em virtude de uma adaptação ao PCDT, uma vez que o secuquinumabe foi disponibilizado no SUS em 2019. Sendo assim, assumiu-se que para os próximos anos essa situação não seja mantida, uma vez que o secuquinumabe é disponibilizado somente como 2° linha de terapia biológica. Além disso, considerando esses 1.076 pacientes, no ano DATASUS do modelo, utilizou-se como premissa que 50% desses pacientes estariam no ano de manutenção de tratamento e 50% estariam em tratamento de indução.

Uma vez que os dados do DATASUS são referentes a maio/2020 e, considerando que o Ano 1 da análise é o ano de 2022, executou-se 1 ciclo do modelo a fim de se estimar a população do ano base (2021). Para facilitar a compreensão, adotou-se **Secuquinumabe 150 mg** para se referir àqueles pacientes que fazem uso da dose recomendada (150 mg) e, **Secuquinumabe 300 mg** para se referir àqueles pacientes com uso prévio de biológicos, pacientes que apresentam psoríase em placas moderada a grave concomitante e pacientes que não apresentaram resposta clínica com a dose de 150 mg e podem ter a dose aumentada para 300mg. Assim, a Tabela 38 apresenta o número de pacientes tratados com cada agente biológico, distribuídos entre 1º, 2º e 3º agente biológico, para o cenário base.

Tabela 38. Número de pacientes tratados com biológicos (ano base).

Tratamento biológico	1º agente	2º agente	3º agente	Total
Adalimumabe	7.790	897	185	8.872
Etanercepte	2.523	962	159	3.644
Infliximabe	1.270	457	124	1.851
Golimumabe	872	156	84	1.112
Secuquinumabe 300mg	766	1.527	519	2.812
Certolizumabe pegol	0	151	48	200
Total	13.221	4.150	1.119	18.490

8.2.2 População de novos pacientes (entrantes) elegíveis a terapia biológica

Para o presente modelo, foi considerada a entrada de novos pacientes (entrantes) que migram para a 1ª terapia biológica. Conforme o DATASUS, no período dos 12 últimos meses, a distribuição dos novos pacientes elegíveis aos biológicos incorporados na 1ª linha de terapia biológica, foi estimada em 65% para adalimumabe, 12% para etanercepte, 10% para infliximabe e 13% para golimumabe. Utilizou-se este padrão para a entrada de novos pacientes a cada ciclo. Vale lembrar que, no cenário atual no SUS, não há entrantes elegíveis ao uso de biológicos em tratamento com secuquinumabe, uma vez que esta tecnologia foi incorporada somente após falha de anti-TNF.

Para o cenário proposto (secuquinumabe já na primeira linha de terapia biológica), adotou-se como premissa que 30% dos entrantes passam a migrar para o secuquinumabe a partir do ano 1, assim, o padrão dos entrantes para os anos seguintes é de 46% para adalimumabe, 8% para etanercepte, 7% para infliximabe, 9% para golimumabe, conforme mostrado na Tabela 39.

Tabela 39. Taxa de distribuição de novos pacientes (entrantes).

Tratamento biológico	Cenário Atual (secuquinumabe apenas após falha de anti-TNF)	Cenário Proposto (secuquinumabe já na 1ª linha de terapia biológica)*
Adalimumabe	65%	46%
Etanercepte	12%	8%
Infliximabe	10%	7%
Golimumabe	13%	9%
Secuquinumabe (150mg / 300mg)	-	30%

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

Cabe ressaltar que, conforme modelo de Markov apresentado, a taxa de difusão do secuquinumabe no cenário proposto é gradual iniciando com 15% (ano base), aumentando gradualmente a cada ano, até chegar em 26% no quinto ano, conforme Tabela 40.

Tabela 40. Taxa de difusão do secuquinumabe ao longo de 5 anos

	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
CENÁRIO ATUAL	15%	15%	15%	15%	15%	15%
CENÁRIO PROPOSTO	15%	20%	22%	24%	25%	26%

Além disso, do total de entrantes que migram para secuquinumabe, considerou-se que uma parcela tem psoríase moderada a grave concomitante e, portanto, utilizam o secuquinumabe 300 mg. Segundo o painel de especialistas conduzido pela Novartis, com seis médicos especialistas brasileiros, há uma estimativa clara quanto à proporção de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante, na prática clínica, estimada entre 10% a 20%. Além disso, conforme estudo de Tillett e colaboradores (2020), mencionado no capítulo 2.7.1 deste documento, 22,1% dos pacientes com artrite psoriásica apresentam psoríase moderada a grave concomitante. Sendo assim, utilizou-se no modelo a premissa de que 20% dos pacientes possuem psoríase em placas moderada a grave concomitante.

Ainda, do total de entrantes que migram para secuquinumabe, considerou-se também que, conforme a bula do secuquinumabe, uma parcela dos pacientes que iniciam com a dose de 150 mg, poderá ter a dose aumentada para 300 mg, conforme a resposta clínica. Segundo informação obtida junto ao painel de especialistas, conduzido pela Novartis, há uma estimativa de que aproximadamente 30% a 40% dos pacientes com AP que iniciam com a dose de 150 mg, migrem para a dose de 300 mg, na prática clínica. Esse dado pode ser corroborado com o estudo de seguimento de 5 anos, do estudo FUTURE 1, elaborado por Mease e colaboradores (2020), o qual reporta que 36,4% dos pacientes necessitaram aumentar a dose

de 150 mg para 300 mg. Sendo assim, utilizou-se a premissa de que 40% dos pacientes entrantes no SUS, que iniciam no modelo com a dose de 150 mg, podem ter a dose aumentada para 300 mg, conforme resposta clínica, após seis meses de tratamento.

Adicionalmente, foi considerado ainda que a população de entrantes cresce ano a ano. Sendo assim, para a obtenção da estimativa do crescimento dessa população utilizou-se a série histórica do DATASUS, referente ao crescimento da população com AP, no período de 5 anos anteriores a 2020, ou seja, entre 2015 e 2019, obtendo-se assim um crescimento médio de 5,1%, conforme apresentado na Tabela 41.

Tabela 41. Total de novos pacientes (entrantes) elegíveis a terapia biológica nos próximos 5 anos.

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

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe	2.781	2.923	3.072	3.229	3.393	3.566
Etanercepte	513	540	567	596	626	658
Infliximabe	428	450	473	497	522	549
Golimumabe	556	585	614	646	679	713
TOTAL	4.279	4.497	4.726	4.967	5.221	5.487

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

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe	2.781	2.046	2.150	2.260	2.375	2.496
Etanercepte	513	378	397	417	439	461
Infliximabe	428	315	331	348	365	384
Golimumabe	556	409	430	452	475	499
Secuquinumabe 150mg	0	540	567	596	626	658
Secuquinumabe 300mg	0	809	851	894	940	988
TOTAL	4.279	4.497	4.726	4.967	5.221	5.487

* Entrantes no grupo de secuquinumabe 300mg se referem aos pacientes com psoríase moderada a grave concomitante e pacientes que iniciam com a dose de 150mg, mas que conforme a resposta clínica podem ter a dose aumentada para 300mg.

8.2.3 Migração de pacientes entre as terapias biológicas

Segundo informações do DATASUS, no período de janeiro/2010 a maio/2020, 18% dos pacientes trocaram de uma terapia biológica para outra. Para simplificar o modelo, adotou-se a mesma taxa de 18% para a migração anual dos pacientes em tratamento com o 1º agente biológico para um 2º biológico, ou do 2º para um 3º biológico. Conforme o DATASUS, o padrão de migração entre um agente biológico e outro, difere de acordo o medicamento, conforme mostrado na Tabela 42.

Tabela 42. Padrão de migração atual entre as terapias biológicas.

Agente atual:	Taxa de migração para agente seguinte			
	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Golimumabe
- Adalimumabe	--	71,58%	26,82%	1,60%
- Etanercepte	83,23%	--	16,14%	0,64%
- Infliximabe	66,67%	32,33%	--	1,00%
- Golimumabe	57,99%	33,14%	8,88%	--

Em função do curto período de tempo da entrada do secuquinumabe no SUS, não foi possível a obtenção do padrão de migração dos biológicos para o secuquinumabe, portanto para o presente modelo, assumiu-se, para ambos cenários, que do total de pacientes que descontinuam o tratamento com biológico e migram para um outro biológico, 40% migram para o secuquinumabe, conforme apresentado na Tabela 43. Esse percentual é factível, uma vez que conforme dados atuais do DATASUS (Tabela 37), existem 37% dos pacientes em uso de secuquinumabe como 2º biológico no SUS.

Recentemente o certolizumabe foi incorporado ao SUS para o tratamento de pacientes com AP em 2ª linha de terapia biológica, sendo assim, não foi possível a obtenção do padrão de migração dos biológicos para o certolizumabe pegol, devido a indisponibilidade desta informação, uma vez que este medicamento ainda foi disponibilizado no SUS. Portanto para o presente modelo, assumiu-se, para ambos cenários, que do total de pacientes que descontinuam o tratamento com biológico e migram para um outro biológico, 5% migram para o certolizumabe.

Tabela 43. Padrão de migração entre os biológicos.

1º biológico:	Taxa de migração para 2º agente biológico					
	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Golimumabe	Secuquinumabe 300mg	Certolizumabe
- Adalimumabe	--	40,80%	15,29%	0,91%	38,00%	5,00%
- Etanercepte	47,44%	--	9,20%	0,36%	38,00%	5,00%
- Infliximabe	38,00%	18,43%	--	0,57%	38,00%	5,00%
- Golimumabe	33,05%	18,89%	5,06%	--	38,00%	5,00%
- Secuquinumabe (150mg / 300mg)	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	--	20,00%

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

8.2.4 Descontinuação de pacientes

Para o presente modelo, também foi considerada a descontinuação de pacientes em uso da terapia biológica. Conforme o DATASUS, no período dos 12 últimos meses, 2.369 pacientes descontinuaram o tratamento com biológico no SUS. Para a estimativa da taxa de descontinuação para cada biológico, assumiu-se como premissa a mesma taxa de distribuição adotada para a distribuição de entrantes por biológico (Tabela 39). No entanto, como no cenário atual, referente à taxa de distribuição de entrantes por biológico, não há pacientes iniciando com secuquinumabe como 1º biológico, utilizou-se como premissa uma taxa de descontinuação de 10% para o secuquinumabe (Tabela 44).

Tabela 44. Taxa de descontinuação por biológico.

Tratamento biológico	Cenário Atual (secuquinumabe apenas após falha de anti-TNF)	Cenário Proposto (secuquinumabe já na 1ª linha de terapia biológica)*
Adalimumabe	62,5%	46%
Etanercepte	9,5%	8%
Infliximabe	7,5%	7%
Golimumabe	10,5%	9%
Secuquinumabe (150mg / 300mg)	10%	30%

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

Adicionalmente, para a obtenção do percentual da população que descontinua a terapia biológica ano a ano, utilizou-se a série histórica do DATASUS, no período de 5 anos anteriores a 2020, ou seja, entre 2015 e 2019, onde a partir da diferença do número total de pacientes em tratamento com AP e número de entrantes, identificou-se a quantidade de pacientes que descontinuam o tratamento ano a ano, permitindo assim calcular o percentual médio de descontinuação anual (13,6%).

8.2.5 Número total de pacientes estimados

De acordo com as premissas adotadas no modelo, para cada biológico, foi estimado o número de entrantes (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), conforme detalhado na Tabela 45 (cenário atual) e na Tabela 46 (cenário proposto).

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

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe:						
- Entrantes	2.781	2.923	3.072	3.229	3.393	3.566
- ≤ 1 ano	485	487	487	486	484	483
- >1 ano	5.606	5.641	5.735	5.821	5.850	5.782
- Total	8.872	9.051	9.294	9.535	9.727	9.831
Etanercepte:						
- Entrantes	513	540	567	596	626	658
- ≤ 1 ano	791	808	827	845	861	873
- >1 ano	2.339	2.626	2.811	2.923	2.971	2.954
- Total	3.644	3.974	4.205	4.364	4.458	4.486
Infliximabe:						
- Entrantes	428	450	473	497	522	549
- ≤ 1 ano	372	410	434	450	459	464
- >1 ano	1.051	1.283	1.482	1.641	1.756	1.819
- Total	1.851	2.143	2.389	2.588	2.737	2.831
Golimumabe:						
- Entrantes	556	585	614	646	679	713
- ≤ 1 ano	91	114	125	130	131	130
- >1 ano	465	633	792	924	1.021	1.078
- Total	1.112	1.332	1.531	1.700	1.831	1.922
Secuquinumabe 300mg:						
- Entrantes	--	--	--	--	--	--
- ≤ 1 ano	965	1.074	1.156	1.220	1.271	1.309
- >1 ano	1.846	1.982	2.089	2.167	2.211	2.213
- Total	2.812	3.057	3.245	3.388	3.482	3.522
Certolizumabe:						
- Entrantes	--	--	--	--	--	--
- ≤ 1 ano	200	233	253	265	272	275
- >1 ano	--	141	266	366	436	473
- Total	200	374	519	631	708	748
Total Geral	18.490	19.930	21.183	22.205	22.944	23.339

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

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

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe:						
- Entrantes	2.781	2.046	2.150	2.260	2.375	2.496
- ≤ 1 ano	485	487	489	500	508	512
- >1 ano	5.606	6.063	5.815	5.631	5.475	5.306
- Total	8.872	8.596	8.454	8.391	8.358	8.315
Etanercepte:						
- Entrantes	513	378	397	417	439	461
- ≤ 1 ano	791	808	819	834	845	850
- >1 ano	2.339	2.669	2.774	2.818	2.816	2.768
- Total	3.644	3.855	3.991	4.069	4.099	4.080
Infliximabe:						
- Entrantes	428	315	331	348	365	384
- ≤ 1 ano	372	410	454	483	500	508
- >1 ano	1.051	1.289	1.396	1.498	1.579	1.626
- Total	1.851	2.014	2.181	2.329	2.445	2.518
Golimumabe:						
- Entrantes	556	409	430	452	475	499
- ≤ 1 ano	91	114	160	189	206	215
- >1 ano	465	651	695	760	819	857
- Total	1.112	1.174	1.285	1.400	1.500	1.571
Secuquinumabe 150 mg:						
- Entrantes	--	540	567	596	636	658
- ≤ 1 ano	--	--	--	--	--	--
- >1 ano	--	--	362	640	760	783
- Total	--	540	929	1.236	1.387	1.441
Secuquinumabe 300mg:						
- Entrantes-psoríase*	--	270	284	298	313	329
- Entrantes-escalonados#	--	540	567	596	626	658
- ≤ 1 ano	965	1.074	1.105	1.117	1.118	1.112
- >1 ano	1.846	1.508	1.862	2.094	2.305	2.441
- Total	2.812	3.391	3.818	4.106	4.363	4.540
Certolizumabe:						
- Entrantes	--	--	--	--	--	--
- ≤ 1 ano	200	233	281	311	329	337
- >1 ano	--	126	244	362	463	538
- Total	200	359	526	673	792	875
Total Geral	18.490	19.930	21.183	22.205	22.944	23.339

Entrantes: 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. *Entrantes-psoríase: pacientes no grupo de secuquinumabe 300mg se referem aos pacientes com psoríase moderada a grave concomitante; # Entrantes-escalonados: pacientes que iniciam com a dose de 150mg, mas que conforme a resposta clínica podem ter a dose escalonada para 300mg após 6 meses de tratamento. Secuquinumabe 300mg: duas canetas de 150mg/ml.

8.2.6 Custo dos medicamentos

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

Tabela 47. Custo anual total dos medicamentos.

Tratamento	# unidades farmacêuticas		Custo unitário (R\$) (&)	Custo anual	
	Ano 1	Ano 2*		Ano 1 (R\$)	Ano 2* (R\$)
Adalimumabe	24	24	439,87	10.556,88	10.556,88
Certolizumabe pegol	27	24	426,96	11.527,92	10.247,04
Etanercepte	48	48	262,26	12.588,48	12.588,48
Golimumabe	12	12	1.142,70	13.712,40	13.712,40
Infliximabe ¹ – n° frascos-ampola de 100mg/10mL	33	24	797,73	26.325,09	19.145,52
Secuquinumabe 150mg – n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	15	12	612,00	9.180,00	7.344,00
Secuquinumabe 300mg – n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	30	24	612,00	18.360,00	14.688,00

¹ A dose de infliximabe foi calculada utilizando uma média corporal de 70 kg, ou seja, 4 ampolas por paciente. (&) Diário Oficial da União (DOU) referente a compra realizada pelo Ministério da Saúde de adalimumabe (DOU:06/07/2020), certolizumabe pegol (CONITEC, 2019c), etanercepte (DOU:14/01/2020), golimumabe (DOU:23/12/2019), infliximabe (DOU:20/12/2019), secuquinumabe (preço ofertado). *Ano 2: do segundo ano em diante.

8.3 Resultados do caso base

De acordo com o modelo, estima-se que a incorporação de secuquinumabe no SUS já na primeira linha de terapia biológica gere uma economia anual de aproximadamente R\$ 21 milhões ao longo de cinco anos - Tabela 48.

Tabela 48. Resultados do caso base.

CENÁRIO ATUAL (secuquinumabe apenas na falha de anti-TNF)						
Tratamento	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
ADA	93.662.499,80	95.545.065,00	98.112.779,28	100.660.976,45	102.688.915,56	103.780.502,31
CERT	2.302.240,90	4.134.527,39	5.641.782,92	6.804.156,28	7.604.358,48	8.019.552,66
ETN	45.871.316,56	50.031.240,09	52.940.087,81	54.936.775,24	56.125.033,23	56.466.664,54
INF	41.187.366,77	47.196.954,58	52.240.900,84	56.336.378,96	59.444.267,28	61.475.867,71
GOL	15.241.472,19	18.260.491,25	20.997.763,47	23.307.246,66	25.110.856,17	26.349.905,48
SEC 300mg	44.845.527,92	48.838.677,76	51.912.912,73	54.239.510,79	55.806.935,38	56.536.185,94
TOTAL	243.110.424,14	264.006.956,07	281.846.227,05	296.285.044,38	306.780.366,11	312.628.678,65
CENÁRIO PROPOSTO (secuquinumabe já na 1ª linha de terapia biológica)						
Tratamento	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
ADA	93.662.499,80	90.750.594,61	89.251.952,18	88.584.969,53	88.238.489,17	87.778.042,35
CERT	2.302.240,90	3.977.321,91	5.747.013,07	7.298.590,17	8.534.013,97	9.396.944,93
ETN	45.871.316,56	48.534.594,32	50.234.659,94	51.224.367,48	51.599.981,84	51.356.198,38
INF	41.187.366,77	43.764.842,39	47.395.766,49	50.556.533,40	53.021.247,98	54.616.241,70
GOL	15.241.472,19	16.102.912,09	17.620.279,43	19.203.523,79	20.569.799,51	21.539.942,34
SEC 150mg	-	4.953.708,67	7.861.371,88	10.174.482,41	11.335.316,65	11.792.456,40
SEC 300mg	44.845.527,92	53.756.047,66	60.133.189,01	64.404.983,04	68.191.840,06	70.764.174,21
TOTAL	243.110.424,14	261.840.021,65	278.244.232,01	291.447.449,81	301.490.689,18	307.244.000,32
DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO						
	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Impacto (R\$)	0,00	-2.166.934,42	-3.601.995,04	-4.837.594,57	-5.289.676,93	-5.384.678,33
Impacto (%)	0%	-1%	-1%	-2%	-2%	-2%

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

8.3.1 Análise de sensibilidade univariada e bivariada

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

Tabela 49. Parâmetros testados na análise de sensibilidade.

Parâmetro	Base	Mínimo	Máximo
Taxa de pacientes que trocam para o 2º ou 3º agente biológico	18%	14%	22%
Taxa de tratamento de novos pacientes (entrantes) com secuquinumabe	30%	20%	40%
Taxa de migração dos biológicos para secuquinumabe	40%	30%	50%
Taxa de distribuição de novos pacientes (entrantes) com psoríase moderada a grave concomitante	20%	10%	30%
Taxa de distribuição de pacientes que iniciam com a dose de 150mg mas podem ter a dose escalonada para 300mg, conforme resposta clínica	40%	30%	50%
Taxa de distribuição de pacientes com psoríase e taxa de pacientes que iniciam com a dose de 150mg mas podem ter a dose escalonada para 300mg	20%/40%	10%/30%	30%/50%
Número de semanas no ano - Calendário	48		52
Redução no custo de aquisição dos comparadores	-		-10%

A Tabela 50 mostra os resultados dos cenários avaliados na análise de sensibilidade. A Figura 13 apresenta o diagrama em tornado dos resultados acumulados nos 5 anos de horizonte temporal.

Tabela 50. Resultados da análise de sensibilidade.

	DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO				
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Caso base	-2.166.934,42	-3.601.995,04	-4.837.594,57	-5.289.676,93	-5.384.678,33
% troca de biológico:					
14%	-2.263.148,28	-3.924.932,88	-5.436.670,88	-6.022.951,16	-6.128.605,27
22%	-2.070.720,57	-3.281.918,49	-4.287.027,57	-4.663.703,25	-4.792.608,20
% entrantes com secuquinumabe:					
20%	-1.387.216,99	-2.704.001,14	-4.047.535,47	-4.765.113,33	-5.148.113,58
40%	-2.946.651,85	-4.189.896,51	-5.098.172,92	-5.281.094,26	-5.153.369,77
% migração para secuquinumabe:					
30%	-2.173.019,60	-3.550.670,26	-4.719.629,22	-5.103.296,70	-5.132.744,03
50%	-2.160.849,25	-3.652.227,04	-4.952.736,32	-5.471.358,00	-5.630.195,98
% distribuição entrantes com psoríase moderada a grave concomitante					
10%	-3.405.361,59	-5.235.460,00	-6.793.388,82	-7.425.458,64	-7.614.264,73
30%	-928.507,26	-1.968.530,08	-2.881.800,33	-3.153.895,23	-3.155.091,93
% distribuição entrantes com a dose de 150mg mas podem ter a dose escalonada para 300mg					
30%	-2.662.305,29	-4.122.629,82	-5.384.781,73	-5.864.770,63	-5.989.101,81
50%	-1.671.563,56	-3.081.360,26	-4.290.407,42	-4.714.583,23	-4.780.254,85
% distribuição entrantes com entrantes com psoríase moderada a grave concomitante e % entrantes que iniciam com 150mg mas podem ter a dose escalonada para 300mg					
10%/30%	-3.900.732,46	-5.756.094,78	-7.340.575,97	-8.000.552,34	-8.218.688,20
30%/50%	-433.136,39	-1.447.895,30	-2.334.613,17	-2.578.801,53	-2.550.668,45
Número de semanas no ano - Calendário:					
52 semanas	-2.249.096,14	-4.259.738,42	-5.926.148,65	-6.685.275,02	-6.970.726,87
Redução no custo de aquisição dos comparadores:					
10%	-963.133,12	-1.633.630,72	-2.319.839,65	-2.388.687,11	-2.244.166,03

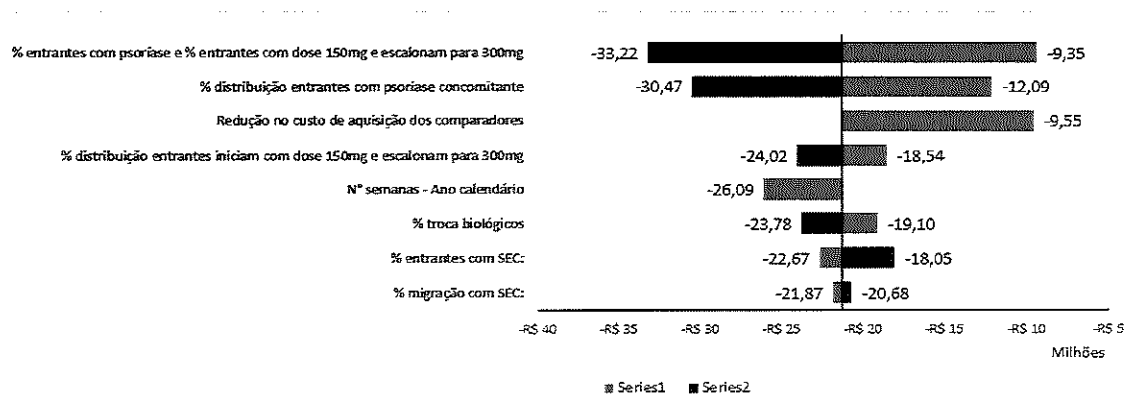


Figura 13. Diagrama em tornado referente à análise de sensibilidade univariada

Dentre os parâmetros de análise univariada, a maior economia de recursos (R\$ 33.216.643,75) ocorreria no cenário referente à taxa mínima de distribuição de entrantes com psoríase moderada a grave concomitante e de distribuição de entrantes com a dose de 150mg mas podem ter a dose escalonada para 300mg, simultaneamente, e a menor economia (R\$ 9.345.114,84) ocorreria no cenário referente à taxa máxima de distribuição de entrantes com psoríase moderada a grave concomitante e de distribuição de entrantes com a dose de 150mg mas podem ter a dose escalonada para 300mg, simultaneamente.

8.4 Conclusão

A estimativa de impacto orçamentário mostrou que o reposicionamento do secuquinumabe já na primeira linha de terapia biológica tem o potencial de gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano, de aproximadamente R\$ 2 milhões, até R\$ 5 milhões no quinto ano, atingindo cerca de R\$ 21 milhões ao longo de cinco anos. Em todos os cenários testados na análise de sensibilidade, o secuquinumabe gerou economia em todos os anos, mostrando-se, portanto, uma alternativa bastante atrativa e poupadora de recursos para o sistema de saúde brasileiro.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEMPS- Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. (2016). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Secukinumab en artritis psoriásica. Indicación: Artritis psoriásica. AEMPS, 2016 [accessed 18.02.19]. Available from: (<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx-artritis-psoriasisica.pdf>).
- AI J., ZHANG S, RUAN Q., et al. (2015). The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*. 42(12):2229-2237.
- AKGUL, O., OZGOCMEN, S. (2011). Classification criteria for spondyloarthropathies. *World Journal of Orthopedics*, 2(12), 107.
- ALAMANOS, Y., PAPAPOPOULOS, N., VOULGARI, P., et al. (2003). Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol*, 30(12), 2641-2644.
- ALGOOD H., CHAN J., FLYNN J. (2003). Chemokines and tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev*.14(6):467-77.
- ALI, Y., TOM, B., SCHENTAG, C., et al. (2007). Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis & Rheumatism*, 56(8), 2708-2714.
- ARBUÉS A., BREES D., CHIBOUT S., et al. (2020). TNF- α antagonists differentially induce TGF- β 1-dependent resuscitation of dormant-like Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog*. 16(2):e1008312.
- ARUMUGAM, R. & MCHUGH, N. (2012). Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*, 89, 32-35.
- ASKLING J., FORED C., BRANDT L., et al. (2005). Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 52(7):1986-1992.
- BADDLEY J., CANTINI F., GOLETTI D., et al. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect*. 24(2):S10-S20.
- BALAKRISHNAN, C. & MADNANI, N. (2013). Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 79(Suppl 7), S18-S24.
- BARALIAKOS X., GOSSEC L., POURNARA E., et al. (2020). OP0053 Secukinumab improves clinical and imaging outcomes in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations with inadequate response to NSAIDs: week 52 results from the maximise trial. *Ann Rheum Dis*. 79(Suppl. 1):35 LP-36.
- BOEHNCKE, W. & MENTER, A. (2013). Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*, 14(5), 377-388.
- BORMAN, P., BABAOGU, S., GUR, G., et al. (2008). Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*, 27(4), 443-447.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. (2014). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE (PCDT,2018). Portaria nº 24 de 22 de outubro de 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Psoriásica.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE E SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA EM SAÚDE. (2020). Boletim Epidemiológico Número Especial - Tuberculose 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>
- BUCKLEY, C., CAVILL, C., TAYLOR, G., et al. (2010). Mortality in psoriatic arthritis - A single-center study from the UK. *Journal of Rheumatology*, 37(10), 2141-2144.

BURGOS-POL, R., MARTÍNEZ-SESMERO, J., VENTURA-CERDÁ, J., et al. (2016). Coste de la psoriasis y artritis psoriásica en cinco países de Europa: una revisión sistemática. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 107(7), 577-590.

BUSQUETS-PÉREZ N., RODRIGUEZ-MORENO J., GÓMEZ-VAQUERO C. et al. (2012). Relationship between psoriatic arthritis and moderate-severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. *Clinical Rheumatology*; 31(1):139-143.

CADTH – CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. (2016). Secukinumab [SR0476-000]. Common Drug Review [acessado em: 18.02.19]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/secukinumab-6>.

CALLIS, D. K., WONG, B., HORN, E. & KRUEGER, G. (2009). Psoriatic arthritis is a strong predictor of sleep interference in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 60(4), 604-608.

CANTINI F., NICCOLI L., GOLETTI D. (2014). Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 91:47-55.

CARNEIRO, S., AZEVEDO V.F., BONFIGLIOLI R., et al. (2013). Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol*, 53(3), 227-241.

COATES L.C, KAVANAUGH A., MEASE P.J, et al. (2016). Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 68(5):1060-1071.

COATES L.C., WALLMAN J.K., MCGONAGLE D., et al. (2019). Secukinumab efficacy on resolution of enthesitis in psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Arthritis Res Ther*. 21(1):266.

COATES L.C., NASH P., KVIEN T.K, et al. (2020). Comparison of remission and low disease activity states with DAPSA, MDA and VLDA in a clinical trial setting in psoriatic arthritis patients: 2-year results from the FUTURE 2 study. *Semin Arthritis Rheum*. 50(4):709–18.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC, 2019a). Secuquinumabe para o tratamento da artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe dos anti-TNF. Relatório de recomendação n°336 de janeiro/2019. Acessado em 04/08/2020. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Secuquinumabe_Artrite_Psoriasica.pdf.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC, 2019b). Secuquinumabe para o tratamento da artrite psoriásica em pacientes adultos na primeira linha de terapia biológica. Relatório de recomendação n°485 de novembro/2019. Acessado em 04/08/2020. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Secuquinumabe150_ArtritePsoriaca.pdf.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC, 2019c). Certolizumabe Pegol para o tratamento da artrite psoriásica. Relatório de recomendação n°486 de novembro/2019. Acessado em 03/07/2020. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Certolizumabe_ArtritePsoriaca.pdf

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC, 2020). Consulta Pública sobre a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Artrite Psoriásica. Relatório CP n°22 de 15/06/2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Artrite_Psoriaca_CP_22_2020.pdf. Acessado em: 22/07/2020.

COULTON, B., THOMSON, K., SYMMONS, D. & POPERT, A. J. (1989). Outcome in patients hospitalised for psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*, 8(2), 261-265.

DANVE, A., GARG, N., REDDY, J., & KU, A. (2014). Comparative study of patients with peripheral psoriatic arthritis, axial psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis without psoriasis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(Suppl 2), 1048.

DHIR, V. & AGGARWAL, A. (2013). Psoriatic arthritis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 44(2), 141-148.

EDER, L. & GLADMAN, D. (2013). Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. *Curr Rheumatol Rep* , 15(3), 316.

- EROSCHENKO, K., CLEVELAND, K., GUNTER, K. (2009). Psoriatic arthritis: A review. *Journal of Pharmacy Practice*, 22(1), 86-103.
- FARHEY, Y., HESS, E. (2010). Psoriatic Arthritis and its Novel Therapeutics. *Current Rheumatology Reviews*, 6(1), 64-71.
- FERNANDEZ-SUEIRO, J., PINTO, J., PERTEGA-DIAZ, S. & ACASUSO, M. (2012). Prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis in a northern population of Spain. *Arthritis Reum*, 64, 567.
- FREDIANI, B., ALLEGRI, A., FALSETTI, P., et al. (2001). Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 28(1), 138-143.
- GARG, N., VAN DEN BOSCH, F., DEODHAR, A. (2014). The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 28(5), 663-672.
- GELFAND, J., GLADMAN, D., MEASE, P., et al. (2005). Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*, 53(4), 573.
- GEZER, O., BATMAZ, I., SARIYILDIZ, M., et al. (2014). Sleep quality in patients with psoriatic arthritis. *Int.J Rheum Dis*, 32(5), 1-7).
- GLADMAN, D., FAREWELL, V. & NADEAU, C. (1995). Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol*, 22(4), 675-679.
- GLADMAN, D., HING, E., SCHENTAG, C. & COOK, R. (2001). Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 28(5) 1045-1048.
- GLADMAN, D., ANTONI, C., MEASE, P., et al. (2005). Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*, 64(Suppl 2), ii14-ii17.
- GLADMAN, D. (2006). Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: Is it different from other inflammatory joint diseases? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(Suppl 3), iii22-iii24.
- GLADMAN, D. (2008). Mortality in psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26 (5, Suppl. 51) S62-S65.
- GLADMAN, D., THAVANESWARAN, A., CHANDRAN, V. & COOK, R. (2011). Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(12), 2152-2154.
- GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C., FAVARATO, M., FRANZA, R. (2012). Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(1), 98-106.
- GÓMEZ-REINO J.J, CARMONA L, ANGEL D. et al. (2007). Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 57(5):756-761.
- GOSSEC, L., DE WIT, M., BRAUN, J., et al. (2014). A patient derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*, 73(6), 1012-1019.
- GOSSEC L., BARALIAKOS X., KERSCHBAUMER A., et al. (2020). EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 79(6):700-712.
- GOTTLIEB, A., LANGLEY, R., PHILIPP, S., et al. (2015). Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. *Journal of drugs in dermatology*, 14(8), 821-833.
- GRATACOS, J., DAUDEN, E., GOMEZ-REINO, J., et al. (2014). Health-related quality of life in psoriatic arthritis patients in Spain. *Reumatol Clin*, 10(1), 25-31.
- HANLY, J., RUSSELL, M., GLADMAN, D. (1988). Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann Rheum Dis*, 47(5), 386-393.

- HAQUE, N., LORIES, R., DE VLAM, K. (2013). Comorbidities associated with psoriatic arthritis - a longitudinal observational cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 671.
- HER, M. & KAVANAUGH, A. (2014). A review of disease activity measures for psoriatic arthritis: what is the best approach? *Expert Rev Clin Immunol.*, 10(9), 1241-1254.
- HERNÁNDEZ-DÍAZ, S., VARAS-LORENZO, C., GARCÍA-RODRÍGUEZ, L. (2006). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 98, 266–274.
- HERRINTON, L., LIU, L., CHEN, L., et al. (2012). Association between anti-TNF-alpha therapy and all-cause mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 21(12), 1311-1320.
- HESLINGA S.C., VAN SIJL A.M, DE BOER K, et al. (2015). Tumor necrosis factor blocking therapy and congestive heart failure in patients with inflammatory rheumatic disorders: a systematic review. *Curr Med Chem*. 22(16):1892-1902.
- HOFF, M., GULATI, A., ROMUNDSTAD, P., et al. (2015). Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Ann Rheum Dis*, 74(1), 60-64.
- HU, S., HOLT, E., HUSNI, M., et al. (2010). Willingness-to-pay stated preferences for 8 health-related quality-of-life domains in psoriatic arthritis: a pilot study. *Semin Arthritis Rheum*, 39(5), 384-397.
- HUSTED, J., GLADMAN, D., FAREWELL, V., et al. (2001). Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 45(2), 151-158.
- HUSTED, J., TOM, B., Schentag, C., et al. (2009). Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(10), 1553-1558.
- HUSTED, J., THAVANESWARAN, A., CHANDRAN, V. & GLADMAN, D. (2013). Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 40(8), 1349-1356.
- HUYNH, D., ETZEL, C., COX, V., et al. (2013). Anti Citrullinated Peptide Antibody (ACPA) in Patients with Psoriatic Arthritis (PSA). *Ann Rheum Dis*, 72(Suppl 3), 673.
- HYPHANTIS, T., KOTSIS, K., TSIFETAKI, N., et al. (2013). Depressive symptoms were associated with Physical HRQoL in all but AS disorders, after adjustment for disease severity and pain. *Clin Rheumatol*, 32(5), 635-644.
- JAMNITSKI A., SYMMONS D., PETERS M.J, et al. (2013). Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):467. McInnes, Iain [corrected to McInnes, Iain]]. *Ann Rheum Dis*. 72(2):211-216.
- JANDUS, C., BIOLEY, G., RIVALS, J., et al. (2008). Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*, 58(8), 2307-2317.
- KAGAMI, S., RIZZO, H., LEE, J., et al. (2010). Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 130(5), 1373-1383.
- KANE, D., STAFFORD, L., BRESNIHAN, B. & FITZGERALD, O. (2003). A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*, 42(12), 1460-1468.
- KAVANAUGH, A. & CASSELL, S. (2005). The assessment of disease activity and outcomes in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 23(5 Suppl 39), S142-S147.
- KAVANAUGH A., MEASE P.J, REIMOLD A.M, et al. (2017). Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 69(3):347-355.
- KEARNEY, P., BAIGENT, C., GODWIN, J., et al. (2006). Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 332(7553), 1302–1308.
- KHRAISHI, M. & ASLANVOV, R. (2014). Prevalence of comorbidities in patients with psoriatic arthritis and their impact on cardiovascular risk and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(Suppl 2), 739.

- KHRAISHI, M., MACDONALD, D., RAMPAKAKIS, E., et al. (2011). Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. *Clin Rheumatol*, 30(7), 877-885.
- KHRAISHI, M., ASLANOV, R., ZUREL, H. & KHRAISHI, S. (2013). Impact of Psoriatic Arthritis (PsA) on Health Care Utilization (HCU) and Quality of Life (QoL). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(Suppl 3), 681.
- KIBARI, A., COHEN, A., BITTERMAN, H., et al. (2014). Cardiac and cardiovascular morbidities in patients with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*, 73(Suppl2), 730.
- KINGSLEY, G., KOWALCZYK, A., TAYLOR, H., et al. (2012). A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 51(8), 1368-1377.
- KIVITZ, A., ESPINOZA, L., SHERRER, Y., et al. (2007). A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 37, 164-173.
- KIVITZ A.J., NASH P., TAHIR H., et al. (2019). Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab 150 mg with or without loading regimen in psoriatic arthritis: results from the FUTURE 4 study. *Rheumatol Ther*. 6(3):393-407.
- KOTSIS, K., VOULGARI, P., TSIFETAKI, N., et al. (2012). Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(10), 1593-1601.
- KRUEGER, G., KOO, J., LEBWOHL, M., et al. (2001). The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*, 137(3), 280-284.
- LANGLEY R.G, ELEWSKI B.E, LEBWOHL M., et al. (2014). Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 371(4):326-338.
- LASSUS, A. (1976). A comparative pilot study of azapropazone and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis and Reiter's disease. *Curr Med Res Opin*, 4(1), 65-69.
- LEATHAM, P., BIRD, H., WRIGHT, V. & FOWLER P. (1982). The run-in period in trial design: a comparison of two nonsteroidal anti-inflammatory agents in psoriatic arthropathy. *Agents Actions*, 12(1-2), 221-224.
- LEE, S., MENDELSON, A., SARNES, E. (2010). The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*, 35(12), 680-689.
- LIN, A., RUBIN, C., KHANDPUR, R., et al. (2011). Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*, 187(1), 490-500.
- LOFVENDAHL, S., THEANDER, E., SVENSSON, A., et al. (2014). Validity of diagnostic codes and prevalence of physician-diagnosed psoriasis and psoriatic arthritis in southern Sweden--a population-based register study. *PLoS one*, 9(5), e98024.
- LONAUER, G. & WIRTH, W. (1980). Controlled double blind study on the effectiveness and adverse effects of acemetacin and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis. *Arzneimittelforschung*, 30(8A), 1440-1440.
- LOVE, J., ASPELUND, T., OGDIE, A., et al. (2013). Psoriatic Arthritis and Mortality-a Nation Wide Study. *Arthritis and Rheumatism*, 65, S441.
- LU C., WALLACE B.I., WALIJEE A.K., et al. (2019). Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 49(3):381-8.
- MARZO-ORTEGA H., SIEPER J., KIVITZ A., et al. (2017). Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 69(7):1020-1029.
- MCDONOUGH, E., AYEARST, R., EDER, L., et al. (2014). Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*, 41(5), 887-896.
- MCHUGH, N., BALACHRISHNAN, C., JONES, S. (2003). Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*, 42(6), 778-783.

- MCLNNES, I., NASH, P., RITCHLIN, C., et al. (2018). Secukinumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness versus Licensed Biologics and Apremilast: a Network Meta-analysis. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 7(11), 1107-1123.
- MCLNNES I.B., BEHERENS F., MEASE P.J., et al. (2020a). Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 395(10235):1496-1505.
- MCLNNES I.B., MEASE P.J., KIVITZ A.J., et al. (2020b). Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Lancet Rheumatol*.2(4):e227–35.
- MEASE, P., GOFFE, B. (2005). Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(1), 1–19.
- MEASE P.J., KIVITZ A.J., BURCH F.X., et al. (2004). Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 50(7):2264–72.
- MEASE, P. J. (2009). Assessing the impact of psoriatic arthritis on patient function and quality of life: lessons learned from other rheumatologic conditions. *Semin. Arthritis Rheum*, 38(4), 320-335.
- MEASE, P., MCINNES, I., KIRKHAM, B., et al. (2015). Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*, 373(14), 1329-1339.
- MEASE, P., VAN DER HEIJDÉ, D., LANDEWÉ, R., et al. (2018). Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*, 77:890-897.
- MEASE P., CHOY E., NASH P., et al. (2019). Comparative effectiveness of secukinumab and etanercept in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis assessed by matching-adjusted indirect comparison. *Eur J Rheumatol*. 6(3):113–21.
- MEASE P.J., KAVANAUGH A., REIMOLD A., et al. (2020). Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of psoriatic arthritis: final 5-year results from the phase 3 FUTURE 1 study. *ACR Open Rheumatol*. 2(1):18–25.
- MEROLA J.F., LOCKSHIN B., MODY E.A. (2017). Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 47(1):29–37.
- MINAUR, N., SAWYERS, S., PARKER, J., et al. (2004). Rheumatic disease in an Australian Aboriginal community in North Queensland, Australia. A WHO-ILAR COPCORD survey. *J Rheumatol*, 31(5), 965-972.
- MINOZZI S., BONOVAS S., LYTRAS T., et al. (2016). Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 15(1):11-34.
- MOK, C., KWOK, C., HO, L., et al. (2011). Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis and Rheumatism*, 63(5), 1182-1189.
- NASH P, MEASE PJ, MCINNES IB, et al. (2018). Efficacy and safety of secukinumab administration in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Research & Therapy*, 20:47.
- NAVARRA S.V., TANG B., LU L., et al. (2014). Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor- α therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. *Int J Rheum Dis*. 17(3):291-298.
- NICE-NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. (2017). Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs [accessado em: 18.02.19]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA445/chapter/1-Recommendations>.
- NOORDENBOS, T., YEREMENKO, N., GOFITA, I., et al. (2012). Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*, 64(1), 99-109.

- OELKE K.R., CHAMBENOIT O., MAJJHOO A.Q., et al. (2019). Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: Analyses from a claims database. *J Comp Eff Res.* 8(8):607–22.
- OGDIE, A., LANGAN, S., LOVE, T., et al. (2013). Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*, 52(3), 568-575.
- PBS - The Pharmaceutical Benefits Scheme. (2016). March 2016 PBAC Meeting. Positive recommendations. Secukinumab (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.). Indication: Psoriatic Arthritis. Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-pbac-march-2016>.
- PEDERSEN, O., SVENDSEN, A., EJSTRUP, L., et al. (2008). The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(10), 1422-1426.
- PELUSO R., CASO F., TASSO M., et al. (2018). Cardiovascular Risk Markers and Major Adverse Cardiovascular Events in Psoriatic Arthritis Patients. *Rev Recent Clin Trials.* 13(3):199-209.
- PODDUBNYI, D. (2013). Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? *Ther Adv.Musculoskelet.Dis*, 5(1), 45-54.
- PRASHANTH S., DOOGAN S., HEID J. et al. (2018). Evaluation of Self-reported Patient Experiences: Insights From Digital Patient Communities in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*, 45 (5):638-647.
- RAYCHAUDHURI, S., RAYCHAUDHURI, S., GENOVESE, M. (2012). IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol.Cell Biochem*, 359(1-2), 419-429.
- REICH K., SULLIVAN J., ARENBERGER P., et al. (2019). Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol.* 181(5):954-966.
- RITCHLIN C.T, COLBERT R.A., GLADMAN D.D. (2017). Psoriatic Arthritis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2097]. *N Engl J Med.* 376(10):957-970.
- ROSEN, C., MUSSANI, F., CHANDRAN, V., et al. (2012). Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford)*, 51(3), 571-576.
- RUDWALEIT, M., VAN DER HEIJD, D., LANDEWE, R., et al. (2011). The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann.Rheum.Dis*, 70(1), 25-31.
- SALAFFI, F., DE ANGELIS, R., GRASSI, W., et al. (2005). Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*, 23(6), 819-828.
- SAMPAIO-BARROS, P. (2011). Epidemiology of Spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*, 341(4), 287-288.
- SARAUX, A., GUILLEMIN, F., GUGGENBUHL, P., et al. (2005). Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*, 64(10), 1431-1435.
- SARZI-PUTTINI, P., SANTANDREA, S., BOCCASSINI, L., et al. (2001). The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol*, 19(1 Suppl 22), S17-20.
- SCHENTAG, C., BEATON, M., RAHMAN, P. (1999). Fatigue in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*, 26, 1627.
- SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). (2015). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh.
- SETTY, A. & CHOI, H. (2007). Psoriatic arthritis epidemiology. *Curr Rheumatol Rep*, 9(6), 449-454.
- SHBEEB, M., URAMOTO, K., GIBSON, L., et al. (2000). The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*, 27(5), 1247-1250.
- SHERLOCK, J., JOYCE-SHAIKH, B., TURNER, S, et al. (2012). IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on RORgammat+CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*, 18(7), 1069-1076.

- SINGH J.A., GUYATT G., OGDIE A., et al. (2019). Special Article: 2018 American College of Rheumatology / National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.71(1):2-29.
- SMC – SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. (2016). Secukinumab (Cosentyx) [1167/16]. Full submission [acessado em: 18.02.19]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1167_16_secukinumab_Cosentyx/secukinumab_Cosentyx.
- SOKOLL, K. & HELLIWELL, P. (2001). Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 28(8), 1842-1846.
- SORIANO, E., MCHUGH, N. (2006). Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*, 33(7), 1422-30.
- SOUTO A., MANEIRO J.R, SALGADO E., et al. (2014). Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 53(10):1872-1885.
- STRAND V., MCLNNES I., MEASE P., et al. (2019). Matching-adjusted indirect comparison: Secukinumab versus infliximab in biologic- *naïve* patients with psoriatic arthritis. *J Comp Eff Res*. 8(7):497–510.
- SUNKUREDDI P., DOOGAN S., HEID J., et al. (2020). Evaluation of Self-reported Patient Experiences: Insights from Digital Patient Communities in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2018;45:638-647.
- TAYLOR, W., GLADMAN, D., HELLIWELL, P., et al. (2006). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 54(8), 2665-2673.
- TEZEL, N., YILMAZ, O., BODUR, H., et al. (2013). Is health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis worse than that of patients with psoriasis alone? *Int J Rheum Dis*, 18(1), 63-69.
- THAÇI D., BLAUVELT A., REICH K., et al. (2015). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*.73(3):400-409.
- TILLET W., DE VRIES C., MCHUGH N.J. (2012). Work Disability in Psoriatic Arthritis : a systematic review. *Rheumatology*. 51:275-283.
- TILLET W., MEROLA J.F., THAÇI D., et al. (2020). Disease Characteristics and the Burden of Joint and Skin Involvement Amongst People With Psoriatic Arthritis: A Population Survey. *Rheumatol Ther*. 7:617–637.
- TORNQVIST, L., HUSMARK, T., LINDQVIST, U. & ALENIUS, G. (2013). Health-related quality of life in early psoriatic arthritis in comparison with early rheumatoid arthritis. A 5-year follow-up report from the Swedish early psoriatic arthritis registry and the Swedish early intervention in RA Registry. *Arthritis and Rheumatism*, 65, S142.
- TRONTZAS, P., ANDRIANAKOS, A., MIYAKIS, S., et al. (2005). Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol*, 24(6), 583-589.
- TUBACH F., SALMON D., RAVAUD P., et al. (2009). Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry [published correction appears in *Arthritis Rheum*.60(8):2540.
- VAN DER HEIJDE, D., SHARP, J., WASSENBERG, S. & GLADMAN, D. (2005). Psoriatic arthritis imaging: A review of scoring methods. *Ann Rheum Dis*, 64(Suppl. 2), ii61-ii64.
- VAN DER HEIJDE D., MEASE P.J., LANDEWÉ R.B.M., et al. (2020). Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology*. 1;59(6):1325–34.

- VAN DE KERHOF P.C., GRIFFITHS, C.E., REICH, K., et al. (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.
- VEALE, D. (2013). Psoriatic arthritis: recent progress in pathophysiology and drug development. *Arthritis Res Ther*, 15(6), 224.
- WALSH J.A., MCFADDEN M.L., MORGAN M.D. et al. (2014). Work Productivity Loss and Fatigue in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 41:1670-4.
- WILSON, F., ICEN, M., CROWSON, C., et al. (2009). Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*, 36(2), 361-367.
- WONG, K., GLADMAN, D., HUSTED, J., et al. (1997). Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum*, 40(10), 1868-1872.
- WONG, Y. (2010). Manifestation of Radiological Abnormalities in Psoriatic Arthritis. *The Hong Kong Medical Diary*, 15, (5) 17-20.
- ZENG, Q., CHEN, R., DARMAWAN, J., et al. (2008). Rheumatic diseases in China. *Arthritis Res Ther*, 10(1), R17.
- ZINK, A., THIELE, K., HUSCHER, D., et al. (2006). Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 33(1), 86-90.

