

Secuquinumabe para o tratamento
da artrite psoriásica ativa em
pacientes adultos na primeira
etapa de terapia biológica

Nº 485
Novembro/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS NA SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Secuquinumabe para o tratamento
da artrite psoriásica ativa em
pacientes adultos na primeira
etapa de terapia biológica

Brasília – DF
2019



2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias na Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório Técnico

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração de Estudos

Daniel da Silva Pereira

Isis Polianna Silva Ferreira

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

Thais Conceição Borges

Revisão Técnica

Clementina Corah Lucas Prado

Edison Vieira de Melo Junior



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo – Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Medicamentos biológicos para as doenças reumáticas e seus alvos.	14
Figura 2. Representação esquemática do mecanismo de ação do secuquinumabe.	19
Figura 3. Meta-análise de efeitos fixos da resposta ACR20, em 16 semanas, na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b (biologic-naive), avaliando a eficácia do secuquinumabe 150 mg em comparação a infliximabe 5 mg/kg, golimumabe 50 mg, etanercepte 25 mg, adalimumabe 40 mg e placebo.	29
Figura 4. Meta-análise de efeitos fixos para avaliação de PsARC na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b (biologic-naive), avaliando a eficácia do secuquinumabe 150 mg em comparação a infliximabe 5 mg/kg, golimumabe 50 mg, adalimumabe 40 mg e placebo.	30
Figura 5. Meta-análise de efeitos fixos para avaliação de PASI75 na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b (biologic-naive), avaliando a eficácia do secuquinumabe 150 mg em comparação a infliximabe 5 mg/kg, golimumabe 50 mg, adalimumabe 40 mg e placebo.	30
Figura 6. Taxas de resposta ACR50 até 52 semanas na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b anti-TNF, de FUTURE 3.	32
Figura 7. Taxas de resposta ACR50 em 24, 52 e 104 semanas na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b anti-TNF, de FUTURE 2.	33
Figura 8. Proporção de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b anti-TNF que atingiram remissão, LDA, MoDA e HDA, segundo o PASDAS, em 16, 52 e 104 semanas, no FUTURE 2.	34
Figura 9. Avaliação do risco de viés dos ECRs por meio da ferramenta RoB 2, da Cochrane (61).	37
Figura 10. Diagrama em tornado referente à análise de sensibilidade univariada conduzida pelo demandante.	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios diagnósticos de classificação para a artrite psoriásica (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis - CASPAR).	16
Quadro 2. Medicamentos e apresentações disponíveis pelo Sistema Único de Saúde.	18
Quadro 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	21
Quadro 4. Considerações sobre os estudos apresentados pelo demandante e pela SE da Conitec.	24
Quadro 5. Riscos relativos das respostas ACR20, ACR50 e ACR70 da NMA de efeitos fixos em 16 semanas na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b (biologic-naive).	28
Quadro 6. Riscos relativos da resposta do PsARC da NMA de efeitos fixos entre 12 a 16 semanas na subpopulação de pacientes virgens de tratamento aos MMCD-b (biologic-naive).	29
Quadro 7. Análise de sensibilidade, com a inclusão do SPIRIT-1, para os riscos relativos das respostas PASI50, PASI75 e PASI90 da NMA de efeitos fixos, entre 12 a 16 semanas, na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b (biologic-naive).	31
Quadro 8. Principais resultados de segurança de secuquinumabe e placebo em 16 e 24 semanas.	35
Quadro 9. Principais resultados de segurança de secuquinumabe e placebo em 52 e 104 semanas.	36
Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	39
Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento da artrite psoriásica.	51



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante.	21
Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.	23
Tabela 3. Estimativa do número total de pacientes do cenário atual e do cenário proposto.	44
Tabela 4. Custo anual, por paciente, de aquisição dos medicamentos biológicos para tratamento artrite psoriásica.	45
Tabela 5. Análise de impacto orçamentário da utilização do secuquinumabe 150 mg para primeira etapa de terapia biológica.	46



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	10
2.	RESUMO EXECUTIVO	11
3.	CONDIÇÃO CLÍNICA	14
3.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	14
3.2	Tratamento recomendado	17
4.	A TECNOLOGIA	19
4.1	Descrição	19
4.2	Ficha técnica	19
4.3	Preço proposto para incorporação	21
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	21
5.1	Evidências apresentadas pelo demandante	21
5.2	Evidência apresentada pela Secretária Executiva da Conitec	22
5.3	Evidência considerada por ambas as buscas	24
5.4	Características dos estudos incluídos	25
6.4.1	Revisão Sistemática	25
6.4.2	Ensaio Clínicos Randomizados	26
5.5	Avaliação das Evidências	27
6.5.1	Revisão Sistemática	27
6.5.1.1	Eficácia	27
6.5.2	Ensaio Clínicos Randomizados	32
6.5.2.1	Eficácia	32
6.5.2.2	Segurança	35
6.5.3	Avaliação da qualidade metodológica	36
6.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	39
7.1	Descrição da avaliação econômica	39
7.2	Limitações	41
7.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	42
8.1	Descrição da análise de impacto orçamentário	42
8.2	Limitações	47
8.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	49
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	50
10.	IMPLEMENTAÇÃO	52
11.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	52



12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	55
13.	CONSULTA PÚBLICA	55
13.1	Contribuições técnico-científicas.....	56
13.2	Contribuições sobre experiência ou opinião	61
13.3	Avaliação global das contribuições.....	67
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	67
15.	DECISÃO	68
16.	REFERÊNCIAS.....	69
17.	APÊNDICES	76



1. APRESENTAÇÃO

O presente relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 01 de março de 2019, pela empresa Novartis Biociências S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento secuquinumabe 150 mg, para o tratamento da artrite psoriásica (AP) ativa em pacientes adultos com persistência dos sintomas após terapia prévia com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) (manifestação predominantemente periférica) e aos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) (manifestação predominante axial), visando a avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

Atualmente o secuquinumabe, na dose de 300 mg, está incorporado ao SUS para tratamento da AP especificamente nos casos de falha terapêutica dos MMCD-b da classe anti-TNF, conforme dispõe o PCDT vigente, aprovado pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE Nº 26, de 24 de outubro de 2018. A presente demanda consiste na solicitação de ampliação de uso do medicamento secuquinumabe 150 mg, na primeira etapa de terapia biológica, como alternativa aos agentes anti-TNF, para o tratamento de indivíduos com AP que falharam com MMCD-s e AINEs.



2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Secuquinumabe 150 mg (Cosentyx®)

Indicação: Artrite Psoríaca

Demandante: Novartis Biociências S.A.

Introdução: a artrite psoríaca (AP) é uma artrite inflamatória crônica e progressiva, comum entre pacientes com psoríase, que pode resultar em dano e incapacidade articular permanente. Seu tratamento pode ser não medicamentoso e medicamentoso. A terapia com medicamentos, conforme o PCDT da AP, inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticóides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s), e os MMCD biológicos (MMCD-b), que incluem os medicamentos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe; e o inibidor de citocinas anti-IL-17, secuquinumabe, que atualmente está incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS), na dose de 300 mg, para os casos de falhas terapêuticas com dose adequada, hipersensibilidade ou intolerância aos MMCD-b anti-TNF.

Pergunta: secuquinumabe 150 mg é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com AP com persistência dos sintomas após terapia prévia com AINEs e MMCD-s, quando comparado aos MMCD-b atualmente disponíveis no SUS (etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe)?

Evidências científicas: foram recuperadas 11 publicações, sendo uma revisão sistemática com meta-análise em rede e quatro ensaios clínicos randomizados (ECR), incluindo relatos de seguimento a longo prazo. As comparações indiretas da revisão sistemática, principal estudo apresentado, avaliaram os desfechos periféricos da AP (ACR20/50/70 e PsARC) e de pele (PASI50/75/90) em comparação a outros MMCD-b com indicação para AP, incluindo os anti-TNF disponíveis no SUS, até 16 semanas. A segurança comparativa não foi avaliada. Os ECR FUTURE 1, 2, 3, 5 compararam secuquinumabe 150 mg com placebo, avaliando os desfechos de eficácia, em 24 semanas. A segurança, comparando com placebo, foi avaliada em 16 ou 24 semanas de tratamento. Posteriormente, os ECR continuaram acompanhando os pacientes até a semana 52. Os estudos de seguimento desses ECR apresentaram os resultados de eficácia e segurança em 104 e 156 semanas. Contudo, nenhum dos estudos avaliou o desfecho de atividade mínima da doença, o MDA, que é considerado pelo PCDT de AP como o desfecho mais adequado para a avaliação clínica da doença. Os estudos avaliados foram considerados de baixa qualidade metodológica.

Avaliação econômica: foi delineado um estudo de custo-minimização para utilização do secuquinumabe 150 mg na primeira etapa de terapia biológica, como alternativa aos agentes anti-TNF. A comparação foi realizada com os biológicos adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe, sob a perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de um ano. O tratamento com secuquinumabe para a indicação proposta resultaria em uma redução de custos, por paciente, por ano, de R\$ 1.946,16, em comparação com adalimumabe; de R\$ 4.467,60 em comparação com etanercepte; de R\$ 4.482,36 em comparação com golimumabe; e de R\$ 19.600,29 em comparação com o infliximabe. Considerando a nova proposta de preço referente à unidade da caneta preenchida de secuquinumabe 150 mg, apresentada pelo demandante, o



tratamento com secuquinumabe para a indicação proposta teria o custo total anual de R\$ 9.420,00. Foram identificadas limitações metodológicas importantes que implicam na baixa qualidade do estudo e reduzem a confiança nas estimativas apresentadas.

Análise de impacto orçamentário: o impacto orçamentário para utilização do secuquinumabe 150 mg na primeira etapa de terapia biológica, como alternativa aos agentes anti-TNF, para pacientes com AP com persistência dos sintomas após terapia prévia com AINEs e MMCD-s. Foi estimado que a incorporação de secuquinumabe 150 mg ao SUS, na primeira etapa de terapia biológica, geraria uma economia acumulada de aproximadamente R\$ 34 milhões ao longo de cinco anos, considerando os parâmetros adotados pelo demandante. Considerando o novo preço proposto pelo demandante para secuquinumabe 150 mg (R\$ 628,00), a economia gerada para o SUS, ao longo de cinco anos, seria de aproximadamente R\$ 35 milhões. A análise de sensibilidade demonstrou que a maior economia de recursos (R\$ 45.898.390,62) ocorreria no cenário em que 40% dos novos pacientes receberiam secuquinumabe 150 mg.

Experiência internacional: secuquinumabe foi recomendado para pacientes adultos com AP ativa, que tiveram resposta inadequada a MMCD-s, por todas as agências de ATS consultadas (NICE/Reino Unido, CADTH/Canadá, PBAC/Austrália, SMC/Escócia, PHARMAC/Nova Zelândia e INFARMED/Portugal). O NICE restringiu o uso do medicamento a pacientes que tiveram falha terapêutica com anti-TNF, e o CADTH determinou que o custo anual do tratamento com secuquinumabe deve ser igual ou inferior ao tratamento com MMCD-b de menor custo.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: alguns medicamentos com potencial para o tratamento da AP já possuem registro na Anvisa (apremilaste, ixekizumabe e tofacitinibe). Com fase 3 em desenvolvimento, bimequizumabe, guselcumabe, risanquizumabe e tildraquizumabe ainda não possuem registro na Anvisa, EMA e FDA.

Considerações gerais: as evidências demonstram que secuquinumabe 150 mg é eficaz e seguro contra placebo. Os resultados de revisão sistemática de comparação indireta apontam que não há diferença de eficácia entre secuquinumabe 150 mg e os agentes biológicos anti-TNF atualmente disponíveis no SUS para o tratamento da AP. A segurança comparativa não foi avaliada nos estudos disponíveis. As limitações metodológicas identificadas implicaram em baixa qualidade dos estudos o que leva a redução na confiança nas estimativas apresentadas sobre a utilização de secuquinumabe 150 mg em pacientes sem tratamento prévio com anti-TNF, frente aos demais medicamentos biológicos disponíveis no SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: na 80ª reunião ordinária da Conitec, os membros do Plenário deliberaram recomendar a ampliação de uso no SUS de secuquinumabe (150 mg) para o tratamento da artrite psoríaca ativa em pacientes adultos com persistência dos sintomas após terapia prévia com anti-inflamatórios não-esteroidais e medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, e mediante negociação de preço e reavaliação diante de novas evidências. Considerou-se que as evidências disponíveis demonstraram que não há diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos biológicos para o tratamento de Artrite Psoríaca em pacientes virgens de anti-TNF, secuquinumabe 150 mg indica ter eficácia semelhante aos anti-TNF no tratamento de pacientes na primeira etapa de biológicos da AP. Além disso, verificou-se uma importante



economia estimada com a ampliação de uso da tecnologia no SUS. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta Pública: foram recebidas 1129 contribuições, sendo 216 técnico-científicas e 913 sobre experiência ou opinião. A maioria destas se posicionou de forma favorável à recomendação inicial da Conitec, destacando principalmente a eficácia de secuquinumabe. Algumas contribuições trouxeram novos elementos à análise: a necessidade da disponibilização da dose de 300 mg na primeira etapa de biológicos, para pacientes com psoríase moderada a grave concomitante, como indicado em bula; os relatos de pacientes com experiência no uso de secuquinumabe que descreveram ter tido baixa da imunidade com o uso do medicamento, inclusive aumento de infecções por candidíase; a contribuição da fabricante Abbvie na avaliação de impacto orçamentário, em relação a proporção estimada de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante, que deveriam usar secuquinumabe 300 mg, dos 9% estimados pelo demandante para 21%, com impacto orçamentário incremental, ao invés da economia proposta com a ampliação de uso de secuquinumabe. Desse modo, o plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para alterar a sua recomendação inicial sobre o tema.

Recomendação final da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 82ª reunião ordinária, no dia 09 de outubro de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do secuquinumabe para o tratamento da artrite psoríaca ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica. Considerou-se que há importantes 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 etapa de biológicos da AP, levando ao dobro do custo unitário do medicamento e a impacto orçamentário incremental.

Decisão: Não incorporar o secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da artrite psoríaca ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Dada pela Portaria nº 52, publicada no Diário Oficial da União nº 215, seção 1, página 195, em 06 de novembro de 2019.



3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A artrite psoriásica (AP) é uma artrite inflamatória crônica e progressiva, comum entre pacientes com psoríase, que pode resultar em dano e incapacidade articular permanente. Também denominada AP, a doença é caracterizada pela sorologia negativa do fator reumatoide e acomete pele, unhas, articulações periféricas e axiais, tendões, ligamentos, cápsula articular e superfícies ósseas (1).

A AP é uma doença autoimune relacionada a fatores genéticos, imunológicos e ambientais. A alta produção do fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-17 e outras citocinas pró-inflamatórias, relacionadas ao linfócito T, estão ligadas às manifestações clínicas da AP (2–4). Assim, estes se tornam alvos para ação dos fármacos biológicos utilizados no tratamento da AP, como ilustrado pela Figura 1.

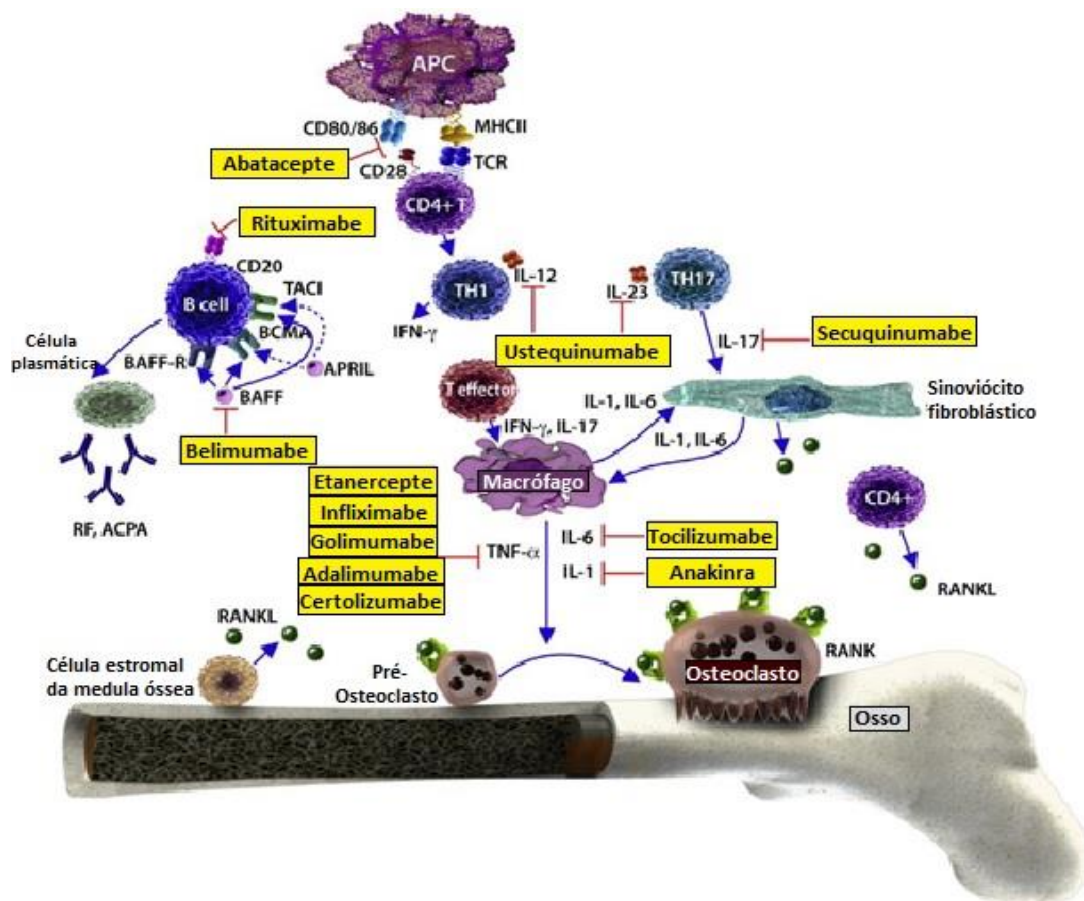


Figura 1. Medicamentos biológicos para as doenças reumáticas e seus alvos. Fonte: HER & KAVANAUGH, 2016 (5). ACPA: anticorpo anti-peptídeo-citruilado; APC: célula apresentadora de antígeno; APRIL: indutor de proliferação; BAFF: fator ativador de células B; BAFF-R: receptor do fator ativador de células B; BCMA: proteína de maturação de células B; MHC II: complexo de histocompatibilidade classe II; RANK: receptor ativador do fator nuclear Kb; RANKL: ligante do RANK; RF: fator reumatoide; TACI: ativador transmembrana e receptor CAML (ligante modulador de cálcio); TCR: receptor de células T.



A AP também está relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hipotireoidismo, aterosclerose, doenças oftálmicas autoimunes, osteoporose, doenças inflamatórias do intestino (como a doença de Crohn e colite ulcerativa), acometimento renal, transtornos depressivos e distúrbios neurológicos e pulmonares. A apresentação clínica da AP é heterogênea, variando desde manifestações articulares e dermatológicas a complicações articulares com erosão óssea em 40% a 60% dos casos. Isto leva a comprometimento das atividades diárias e da qualidade de vida dos doentes (6,7).

Estima-se que a incidência de AP na população geral varia de 3,6 a 7,2 por 100.000 pessoas/ano, contudo publicações mais recentes relataram uma variação maior na estimativa da incidência da doença (0,1 a 23,1 por 100.000 pessoas/ano). Enquanto a AP tem baixa prevalência na população geral, entre os pacientes com psoríase, as estimativas de prevalência são elevadas, variando de 6% a 41%, dependendo das definições utilizadas (8).

A revisão sistemática realizada por Ogdie & Weiss (2015) identificou diversos estudos que examinaram a prevalência de AP em todo o mundo. Nos Estados Unidos da América a prevalência identificada variou de 0,06% a 0,25%. Quanto à Europa, observou-se prevalência de 0,05% na Turquia e na República Checa a 0,21% na Suécia. Já em Buenos Aires e na China, verificou-se valores menores, de 0,07% e 0,02%, respectivamente (8). No Brasil, um estudo realizado em 28 centros universitários, que incluiu mais de mil pacientes, constatou que a AP é a segunda espondiloartrite mais frequente, com prevalência de 13,7%. Também foi demonstrado pelo estudo a predominância da AP no sexo masculino (59%) e da manifestação periférica da doença (9).

Apesar de inexistirem exames laboratoriais específicos para o diagnóstico da AP (10), provas como velocidade de hemossedimentação e níveis elevados de proteína C reativa (PCR) podem ser utilizadas como indicadores da doença (11,12). O diagnóstico é realizado a partir do histórico do paciente, exame físico, teste do fator reumatóide com resultado negativo e achados radiográficos. O exame físico inclui a avaliação das articulações envolvidas e da presença de lesões na pele (1,13). Dentre as diversas abordagens para diagnóstico da AP (14), os critérios de classificação para artrite psoriásica (CASPAR - *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) apresentam maior acurácia diagnóstica (sensibilidade entre 98,2% e 99,7% e especificidade de 99,1%) e facilidade de aplicação na prática clínica (15,16). Segundo o CASPAR, o paciente será diagnosticado com AP quando apresentar doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesite) e três ou mais pontos das cinco categorias apresentadas no Quadro 1. Salienta-se que



o diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso do tratamento, impactando diretamente no prognóstico e qualidade de vida dos pacientes com AP (1,4,14).

Quadro 1. Critérios diagnósticos de classificação para a artrite psoriásica (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis - CASPAR*).

Critério	Pontuação
Evidência de psoríase atual	2
História pessoal de psoríase	1
História familiar de psoríase	1
Distrofia ungueal típica	1
Fator reumatoide negativo	1
Dactilite atual ou história de dactilite	1
Evidência radiológica de formação óssea justa-articular	1

Fonte: Adaptado de Taylor e col. (2006) (15).

Diversos instrumentos foram desenvolvidos com a finalidade de avaliar a atividade da doença de forma abrangente, contemplando não apenas domínios como dor, acometimento das articulações e pele, atividade da doença e qualidade de vida, de forma isolada (17). Com esse propósito, foram desenvolvidos os instrumentos *Minimal Disease Activity* (MDA), *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC), e *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis* (DAPSA), considerados relevantes para a avaliação e monitorização da doença (18).

O MDA, específico para a AP, atualmente é um instrumento recomendado pelo PCDT de AP para a monitorização da resposta terapêutica por meio da avaliação clínica, considerando o acometimento articular, o acometimento cutâneo, entesite, dactilite, dor, avaliação global do paciente e qualidade de vida, incluindo a capacidade funcional, assim como dos potenciais eventos adversos (EA) e risco cardiovascular. As avaliações clínicas devem ser realizadas a cada três meses (em caso de doença ativa) e a cada seis meses (em caso de doença estável, com sintomas controlados e sem indicação de mudança na terapêutica instituída) (1).

O PsARC, que pode ser utilizado para avaliação e monitoramento da AP, consiste na avaliação da sensibilidade e inchaço das articulações, opinião do paciente sobre sua saúde global e avaliação global do médico (19). O DAPSA considera a contagem de articulações dolorosas e inchadas, avaliação global do avaliador e avaliação global do paciente, avaliação da dor do paciente por meio de escala analógica visual e mensuração da proteína C reativa (20). Menos



usual, o *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score* (PASDAS), instrumento também específico para AP, abrange a avaliação global por médicos e pacientes, o escore do componente físico do *Medical Outcomes Survey-Short Form-36* (SF-36), uma contagem de 66 de um total de 68 articulações, entesite e dactilite, bem como PCR (21).

Entre os instrumentos desenvolvidos para avaliação de outras doenças e adaptados para a AP, podem ser citados os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) e da *European League Against Rheumatism* (EULAR) (22,23). De acordo com os critérios do ACR, os ACR20, ACR50 e ACR70 indicam melhora de 20%, 50% e 70%, respectivamente, na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas em relação aos valores basais e em pelo menos três dos cinco parâmetros seguintes: avaliação global da doença pelo paciente; avaliação global da doença pelo médico; avaliação da dor por meio de escala visual; avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional; melhora em uma das duas provas inflamatórias de fase aguda (taxa de sedimentação eritrocitária ou proteína-C reativa). Embora tenham sido desenvolvidos com a finalidade de classificação da doença, esses critérios são frequentemente utilizados para avaliação da atividade inflamatória nos ensaios clínicos.

Adotando recomendações internacionais, o PCDT de AP preconiza o uso do DAPSA, para a avaliação da artrite periférica; *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), para a avaliação da artrite axial, *Leeds Enthesitis Index* (LEI), para a avaliação de entesites e *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) para avaliação do acometimento da pele, sendo PASI75 melhora de ao menos 75% e PASI90 melhora de 90%, em relação ao PASI (24–26).

3.2 Tratamento recomendado

De acordo com o PCDT vigente, aprovado por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 26, publicada em 24/10/2018 e retificada em 05/11/2018, o tratamento da AP pode ser não medicamentoso e medicamentoso, nos quais estão incluídos os CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde): M070 (Artropatia psoriática interfalangiana distal), M072 (Espondilite psoriásica) e M073 (Outras artropatias psoriáticas) (1).

O tratamento não medicamentoso é indicado para controle de fatores relacionados ao risco aumentado de doenças cardiovasculares, obesidade, síndromes metabólicas, hipertensão arterial, diabetes mellitus, hiperdislipidemia e distúrbios pulmonares. Consiste de práticas como abandono do tabagismo e outras drogas, controle do consumo de álcool, prática de exercícios físicos supervisionada, visando à proteção articular e perda de peso (1).



O tratamento medicamentoso deve ter como objetivo 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. O tratamento da AP é realizado conforme a manifestação musculoesquelética predominante: periférica (artrite, entesite ou dactilite) ou axial (dor em coluna de padrão inflamatório ou sacroileíte). Dentre os medicamentos do PCDT de AP, apresentados pelo Quadro 2, está o secuquinumabe, atualmente utilizado na dose de 300 mg como uma das opções de tratamento, no caso de falha terapêutica com dose adequada, hipersensibilidade ou intolerância aos MMCD-b anti-TNF.

Quadro 2. Medicamentos e apresentações disponíveis pelo Sistema Único de Saúde.

Medicamentos	Apresentações
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)	
Ibuprofeno	Comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg
Naproxeno	Comprimidos de 250 e 500mg
Glicocorticoides	
Prednisona	Comprimidos de 5 e 20 mg
Metilprednisolona	Frasco de 40 mg/2 mL
Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s)	
Ciclosporina	Cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral 100 mg/mL em frasco de 50 mL
Leflunomida	Comprimidos de 20 mg
Sulfassalazina	Comprimidos de 500 mg
Metotrexato	Comprimidos de 2,5 mg; frasco de 50 mg/2 mL
Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCD-b) anti-TNF-α	
Adalimumabe	Seringa preenchida de 40 mg
Etanercepte	Frasco-ampola de 25 mg e 50 mg, seringa preenchida de 50 mg
Infliximabe	Frasco-ampola de 100 mg/10 mL
Golimumabe	Solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora
MMCD-b inibidor da interleucina 17 (anti-IL-17)	
Secuquinumabe	Solução injetável com 150 mg/mL com caneta aplicadora.

Fonte: PCDT da AP (1).



4. A TECNOLOGIA

4.1 Descrição

Secuquinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano que se liga e neutraliza seletivamente a citocina pró-inflamatória interleucina-17A (IL-17A), que está envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais e desempenha um papel fundamental na patogênese da AP (Figura 2).

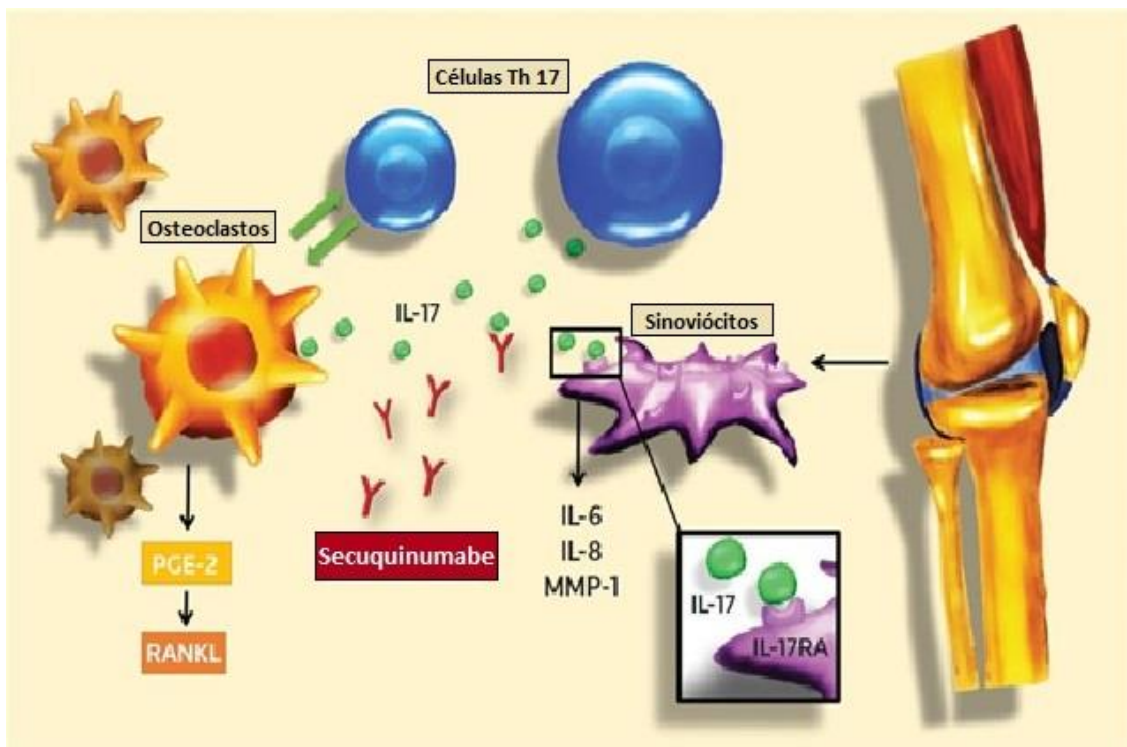


Figura 2. Representação esquemática do mecanismo de ação do secuquinumabe. Fonte: Adaptado de Speeckaert e col. (2016) (27).

4.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Secuquinumabe

Nome comercial: COSENTYX® (28)

Apresentação: Caneta preenchida com 150 mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável (embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas) (28).

Empresa detentora do registro: NOVARTIS Biociências S.A.



Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de AP ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença for inadequada. Pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com MTX (28).

Indicação proposta pelo demandante: tratamento da AP ativa em pacientes adultos com resposta inadequada à terapia prévia com os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (manifestação predominantemente periférica) e em pacientes adultos com resposta inadequada à terapia prévia aos AINEs (manifestação predominantemente axial) (31).

Posologia e Forma de Administração: Para pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante, ou que são respondedores inadequados a anti-TNF α , 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. 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 (28).

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil: O pedido de patente do medicamento secuquinumabe para artrite psoriásica foi depositado no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) em 07/06/2012 e ainda está em fase de análise (BR-1120140121010) (29).

Contraindicações: reações graves de hipersensibilidade ao secuquinumabe ou a qualquer um dos excipientes do medicamento (28).

Precauções: o medicamento tem o potencial de aumentar o risco de infecções, portanto deve-se ter cautela ao considerar seu uso em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa e, para casos de tuberculose latente, deve ser realizada quimioprofilaxia antes do início do tratamento com secuquinumabe. Não deve ser utilizado durante a gravidez (categoria de risco B) e deve-se ter cautela durante a amamentação, pois não é conhecida a sua excreção no leite humano. Os pacientes tratados com secuquinumabe que apresentem doença de Crohn ativa devem ser acompanhados atentamente, pois, em estudos clínicos, foram observadas exacerbações da doença, em alguns casos graves. Além disso, não devem ser administradas vacinas de vírus vivos concomitantemente ao secuquinumabe (28).

Eventos adversos: os mais frequentemente foram infecções do trato respiratório superior (mais frequentemente nasofaringite, rinite). A maioria dessas reações foi de intensidade leve ou moderada (28).



4.3 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço proposto para a incorporação ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica (PMVG/PF) ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Secuquinumabe 150 mg/mL solução injetável (1 caneta preenchida)	R\$ 634,00 / R\$ 628,00	R\$ 2.685,62 /R\$3.363,75	R\$ 2.554,86

¹Preço identificado no Diário Oficial da União referente à compra de secuquinumabe realizada pelo Ministério da Saúde em 24/12/2018 (30), apresentado pelo demandante no dossiê (31) e nova proposta de preço encaminhada pelo demandante em 28/06/2019.

²Lista de preços de medicamentos - Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (32). Acesso em 09/05/2019.

³Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (33). Acesso em 09/05/2019.

Em 28 de junho de 2019, por meio do processo 25000.108312/2019-18, foi recebida uma nova proposta de preço por parte da empresa fabricante, a Novartis, na qual apresentou-se o valor de R\$ 628,00 por cada unidade da caneta preenchida de secuquinumabe 150 mg.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas no dossiê apresentando pela Novartis Biociências S.A. (31) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento secuquinumabe 150 mg, para o tratamento da AP ativa em pacientes adultos com persistência dos sintomas após terapia prévia com MMCD-s e AINEs, visando a avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

5.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa
Intervenção (tecnologia)	Secuquinumabe
Comparação	Todos os comparadores disponíveis
Desfechos (Outcomes)	Todos os desfechos disponíveis
Tipo de estudo	Revisão Sistemática, Ensaio Clínico Randomizado



Pergunta: Secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da AP ativa?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, as buscas realizadas pelo demandante foram limitadas a dois períodos distintos: (1º) até 30 de janeiro de 2017; e (2º) de 1 de janeiro de 2017 até 23 de janeiro de 2019. Foram utilizadas as seguintes bases eletrônicas: PUBMED (*United States National Library of Medicine*), EMBASE (Elsevier), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e a “*Centre for Reviews and Dissemination*” da Universidade de York, Inglaterra. Também foram conduzidas buscas complementares em sítios eletrônicos de agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Adicionalmente, foram realizadas buscas complementares no Google (31) (Apêndice 1).

Critérios de inclusão

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

Critérios de exclusão

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

Após busca nas bases de dados foram localizados 361 artigos (PUBMED=81; EMBASE=77; COCHRANE=194; LILACS=0; CRD=9). Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados 19 artigos para leitura do texto completo, conforme demonstrado no Apêndice 2. Foram excluídos 10 artigos após leitura completa do texto (31).

5.2 Evidência apresentada pela Secretária Executiva da Conitec

Considerando que as buscas apresentadas pelo demandante foram limitadas a dois períodos distintos (até 30 de janeiro de 2017; e de 1 de janeiro de 2017 até 23 de janeiro de 2019) e que houve restrição para estudos observacionais, a Secretaria-Executiva (SE) da Conitec identificou a necessidade de realização de busca complementar.

Além disso, verificou-se que a população elegível para a proposta de ampliação de uso do demandante é aquela que teve persistência dos sintomas após terapia prévia com AINEs e MMCD-s e é virgem de tratamento com MMCD-b (*biologic-naive*) anti-TNF. De acordo com a



posologia em bula de secuquinumabe, a dose de 300 mg (já incorporada ao SUS) é recomendada a pacientes que tiveram falha terapêutica com dose adequada, hipersensibilidade ou intolerância aos anti-TNF, fazendo com que secuquinumabe 150 mg (dose presente na proposta do demandante) seja indicada para pacientes virgens de anti-TNF (28). Assim, a SE da Conitec considerou a população de pacientes virgens de terapia prévia com anti-TNF, em sua avaliação das evidências a respeito da utilização de secuquinumabe 150 mg.

Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

População	Pacientes adultos com artrite psoriásica virgens de terapia prévia com anti-TNF
Intervenção (tecnologia)	Secuquinumabe 150 mg
Comparação	Etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe ou placebo
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, efetividade e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos)

Pergunta: Secuquinumabe 150 mg é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com AP com persistência dos sintomas após terapia prévia com AINEs e MMCD-s, quando comparado aos MMCD-b atualmente disponíveis no SUS (etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe)?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em fevereiro de 2019. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) (Apêndice 3).

Critérios de inclusão

- Estudos: revisões sistemáticas, ECR e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos)
- População: pacientes adultos com diagnóstico de AP, com persistência dos sintomas após terapia prévia com AINEs e MMCD-s, e que fossem virgens de tratamento com MMCD-b (*biologic-naive*);
- Desfechos
 1. maior relevância: MDA;
 2. menor relevância: ACR20, ACR50, ACR70, PASI75, PASI90, PsARC, PASDAS, progressão radiográfica (mTSS), descontinuação por EA, EAs graves e infecções.



Critérios de exclusão

- Estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*), Revisões narrativas, estudos transversais, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), teses e dissertações.

Foram recuperadas 1270 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 320 duplicatas, permaneceram 950 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram 209 publicações para leitura completa (fase 3). Todas as fases da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores. Este processo foi realizado utilizando *Rayyan*, um aplicativo da *Web* desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (35). Foi incluída uma revisão sistemática e quatro ensaios clínicos randomizados (com dez relatos) (Apêndice 4). Destes, dez foram incluídos pela SE da Conitec e pelo demandante, de forma concomitante (Quadro 4).

5.3 Evidência considerada por ambas as buscas

Abaixo são apresentados os estudos considerados na avaliação do relatório, bem como os motivos de exclusão dos estudos não considerados para essa análise.

Quadro 4. Considerações sobre os estudos apresentados pelo demandante e pela SE da Conitec.

ESTUDOS INCLUÍDOS PELA SE E DEMANDANTE	
ESTUDOS	TÍTULO
McInnes e col. (2015) (36)	<i>Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i>
Kavanaugh e col. (2016) (37)	<i>Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: Results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study</i>
Mease e col. (2015) (38)	<i>Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis</i>
Kavanaugh e col. (2016) (39)	<i>Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study</i>
McInnes e col. (2018) (40)	<i>Secukinumab for psoriatic arthritis: Comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: A network meta-analysis</i>
Mease e col. (2018) (41)	<i>Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: Primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study</i>
Nash e col. (2018) (42)	<i>Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: Results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3)</i>



Coates e col. (2018) (43)	<i>Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study</i>	
Mease e col. (2018) (44)	<i>Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: Efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial</i>	
McInnes e col. (2017) (45)	<i>Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study</i>	
ESTUDOS EXCLUÍDOS PELA SE		
ESTUDOS	TÍTULO	JUSTIFICATIVA
Van der Heijde e col. (2016) (46)	<i>Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis</i>	Não é um estudo completo
Coates e col. (2018) (47)	<i>Brief Report - Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study</i>	
Strand e col. (2016) (48)	<i>Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: Results from a randomised phase III trial (FUTURE 1)</i>	Não foram apresentados dados para pacientes virgens de terapia prévia com anti-TNF (<i>biologic-naive</i>)
Gottlieb e col. (2015) (49)	<i>Secukinumab improves physical function in subjects with plaque psoriasis and psoriatic arthritis: Results from two randomized, phase 3 trials</i>	
Ungprasert e col. (2016) (50)	<i>Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis</i>	
Ungprasert e col. (2016) (51)	<i>Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis</i>	
Nash e col. (2018) (52)	<i>Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>	
		Os ensaios clínicos não são comparáveis, haja vista os critérios de elegibilidade detectados nos seus respectivos protocolos (53–56).

SE: Secretaria-Executiva da Conitec;

5.4 Características dos estudos incluídos

6.4.1 Revisão Sistemática

McInnes e col. (2018) conduziram uma revisão sistemática de ECR, com meta-análise em rede (NMA), que avaliou a eficácia do secuquinumabe (150 mg ou 300 mg), etanercepte (25 mg ou 50 mg), ustequinumabe (45 mg ou 90 mg), adalimumabe (40 mg), infliximabe (5 mg/kg),



golimumabe (50 mg ou 100 mg), certolizumabe (400 mg, após 200 mg ou 400 mg iniciais) e apremilaste (20 mg, 30 mg ou 40 mg), em comparação a placebo ou qualquer uma das intervenções mencionadas anteriormente. Foram elegíveis pacientes adultos (≥ 18 anos), com AP, com persistência dos sintomas após terapia prévia com MMCD-s. Foram avaliados os seguintes desfechos: ACR20, ACR50, ACR70, PASI50, PASI75, PASI90 e *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC). Os autores desenvolveram três redes, a priori, de tratamentos: uma para resposta para ACR, outra para PASI e uma terceira para PsARC. Foram incluídos 20 estudos na revisão sistemática. Destes, 17 incluíram os desfechos ACR, 19 abordaram o desfecho PASI e 13 abrangeram o PsARC (40).

As principais redes foram desenvolvidas para as populações mistas, ou seja, que incluíram pacientes que receberam tratamento prévios com MMCD-b. Para a subpopulação de pacientes virgens de tratamento aos MMCD-b (*biologic-naive*), foi criada uma segunda rede específica, e uma terceira para a subpopulação de pacientes previamente tratados com MMCD-b, avaliando o desfecho ACR. Os dados utilizados nas redes foram coletados até a décima sexta semana, ponto em que os pacientes dos ECR ainda recebiam placebo e posteriormente seriam realocados para o tratamento com medicamento. As respostas ACR e PASI foram modeladas usando uma NMA de inferência Bayesiana com função *probit link* e verossimilhança multinomial condicional. Os dados da análise de sensibilidade, para o estudo SPIRIT-P1, também foram relatados, pois um dos relatos do SPIRIT-S1 era um resumo de congresso (40).

6.4.2 Ensaio Clínico Randomizado

Os ECR FUTURE 1, 2, 3 e 5 foram estudos de fase 3, duplo-cegos, que avaliaram a eficácia e segurança de secuquinumabe, em diferentes doses (75, 100, 150 e 300 mg), comparado ao placebo, em pacientes adultos com AP ativa, durante 52 semanas. Os critérios de inclusão adotados nesses ECR foram: ≥ 18 anos e diagnóstico de AP ativa de acordo com os critérios de CASPAR, mesmo após uso prévio de AINEs, MMCD-s ou MMCD-b anti-TNF. Foi tolerada a participação, nos estudos, de pacientes previamente tratados com até três agentes anti-TNF e em uso concomitante de corticosteroides orais, AINEs e metotrexato. A randomização foi feita segundo o *status* de uso prévio de anti-TNF (*biologic-naive*) ou intolerância a anti-TNF (anti-TNF-IR) (36,38,41,42).

Na semana 16, os pacientes foram classificados como respondedores ($\geq 20\%$ de melhora em relação às articulações inchadas e sensíveis) ou não-respondedores. Os pacientes não-respondedores do grupo placebo foram randomizados novamente para receber secuquinumabe



nas diferentes doses do ECR, a partir da 16ª semana. O mesmo ocorreu com os respondedores a placebo, que passaram a receber secuquinumabe (75, 100, 150 ou 300 mg), a depender do ECR, na semana 24. O desfecho primário avaliado em todos os estudos foi ACR20 em 24 semanas, com exceção de FUTURE 5, que avaliou ACR20 em 16 semanas. Além disso, para todos os ECR foi feita análise de subgrupo com os pacientes virgens de anti-TNF, considerando os principais desfechos do estudo (36,38,41,42).

Dos 606 pacientes que participaram de FUTURE 1, 202 receberam secuquinumabe 150 mg, 202 secuquinumabe 75 mg e 202 foram alocados para placebo, os quais utilizaram a intervenção a cada semana, durante o primeiro mês e, posteriormente, mensalmente (38,57). No ECR FUTURE 2, dos 397 pacientes adultos com AP, 100 foram alocados para secuquinumabe 300 mg, 100 para secuquinumabe 150 mg, 99 com secuquinumabe 75 mg e 98 receberam placebo, uma vez por semana, até a semana 4 e depois a cada quatro semanas (36,53). Já em FUTURE 3, os 414 indivíduos randomizados foram distribuídos para receber as intervenções, sendo 139 pacientes com secuquinumabe 300 mg, 138 secuquinumabe 150 mg e 137 utilizando placebo, semanalmente até a semana 4, e então, a cada 4 semanas (42,58). Por fim, os 996 pacientes de FUTURE 5 foram divididos em quatro grupos: 222 receberam secuquinumabe 300 mg com dose de ataque (*Loading Dose, LD*), 220 secuquinumabe 150 mg com LD, 222 secuquinumabe 150 mg sem LD e 332 utilizaram placebo, autoadministrados via subcutânea, nas semanas 1, 2, 3 e 4, e, em seguida, mensalmente (41,59).

5.5 Avaliação das Evidências

6.5.1 Revisão Sistemática

6.5.1.1 Eficácia

- ACR20/50/70

Os oito ECR incluídos na NMA, para a subpopulação de pacientes virgens de tratamento aos MMCD-b (*biologic-naive*), avaliaram as taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70, em 16 semanas. O desfecho PsARC também foi avaliado. Todos os medicamentos (secuquinumabe, etanercepte, ustequinumabe, adalimumabe, infliximabe, golimumabe, certolizumabe e apremilaste) foram melhores que o placebo. O secuquinumabe 150 mg não se mostrou superior a nenhum tratamento disponível no SUS (infliximabe, golimumabe, etanercepte e adalimumabe) para todos os desfechos de ACR. Salienta-se que todos os intervalos de credibilidade na rede variaram bastante, apontando para ambas as direções de efeito. Os



tratamentos com infliximabe e golimumabe 50 mg indicaram ser superiores aos demais tratamentos na rede, excetuando-se ao adalimumabe 40 mg e secuquinumabe mg 150 para os desfechos de ACR (Quadro 5; Figura 3) (40).

Quadro 5. Riscos relativos das respostas ACR20, ACR50 e ACR70 da NMA de efeitos fixos em 16 semanas na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b (*biologic-naive*).

ACR20				
Placebo	0,29 (0,22–0,41)	0,30 (0,24–0,38)	0,25 (0,20–0,33)	0,26 (0,21–0,35)
3,45 (2,42–4,53)	SEC 150 mg	1,04 (0,72–1,43)	0,87 (0,60–1,20)	0,90 (0,63–1,27)
3,31 (2,64–4,09)	0,96 (0,70–1,39)	ADA 40 mg	0,84 (0,64–1,10)	0,87 (0,66–1,17)
3,95 (3,06–4,96)	1,14 (0,84–1,65)	1,19 (0,91–1,57)	GOL 50 mg	1,04 (0,79–1,39)
3,80 (2,88–4,84)	1,10 (0,79–1,60)	1,15 (0,85–1,52)	0,96 (0,72–1,27)	INF 5 mg/kg
ACR50				
Placebo	0,18 (0,11–0,30)	0,19 (0,14–0,26)	0,14 (0,10–0,21)	0,15 (0,10–0,23)
5,68 (3,36–8,73)	SEC 150 mg	1,06 (0,61–1,75)	0,81 (0,46–1,33)	0,85 (0,48–1,46)
5,34 (3,81–7,35)	0,94 (0,57–1,65)	ADA 40 mg	0,76 (0,49–1,17)	0,81 (0,51–1,28)
7,06 (4,79–10,09)	1,24 (0,75–2,19)	1,32 (0,86–2,05)	GOL 50 mg	1,07 (0,67–1,70)
6,65 (4,35–9,69)	1,17 (0,68–2,07)	1,24 (0,78–1,94)	0,94 (0,59–1,48)	INF 5 mg/kg
ACR70				
Placebo	0,11 (0,06–0,21)	0,12 (0,08–0,18)	0,08 (0,05–0,13)	0,09 (0,05–0,15)
9,38 (4,68–16,88)	SEC 150 mg	1,09 (0,50–2,16)	0,74 (0,34–1,50)	0,80 (0,36–1,70)
8,60 (5,48–13,33)	0,92 (0,46–1,98)	ADA 40 mg	0,68 (0,37–1,24)	0,74 (0,40–1,41)
12,74 (7,48–21,07)	1,35 (0,67–2,97)	1,48 (0,81–2,73)	GOL 50 mg	1,10 (0,57–2,12)
11,70 (6,60–19,69)	1,25 (0,59–2,76)	1,35 (0,71–2,52)	0,91 (0,47–1,75)	INF 5 mg/kg

Legenda: ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; SEC: secuquinumabe. Fonte: Adaptado de McInnes e col. (2018) (40). Cada célula representa um efeito comparativo estimado (risco relativo e intervalo de credibilidade de 95%) do tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Todos os valores



em negrito são estatisticamente significativos. As células em vermelho-claro indicam comparações favoráveis ao secuquinumabe.

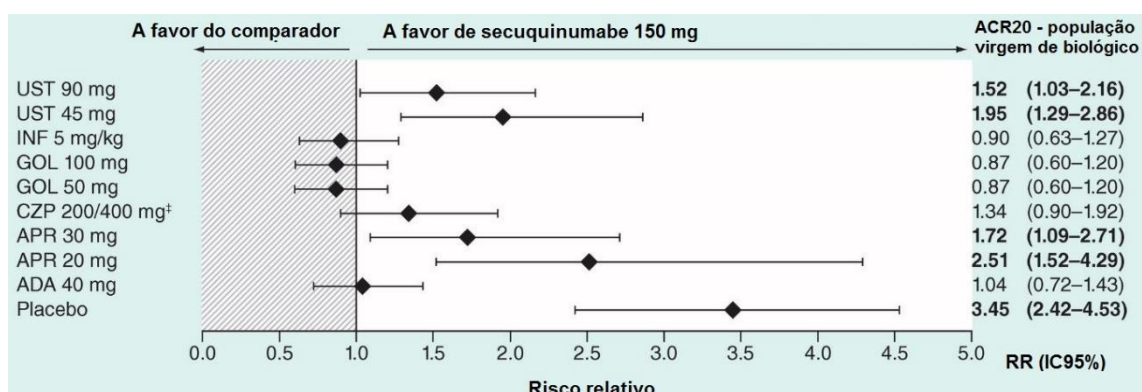


Figura 3. Meta-análise de efeitos fixos da resposta ACR20, em 16 semanas, na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b (biologic-naive), avaliando a eficácia do secuquinumabe 150 mg em comparação a infliximabe 5 mg/kg, golimumabe 50 mg, etanercepte 25 mg, adalimumabe 40 mg e placebo. Nota: onde se lê “.” (ponto), leia-se “,” (vírgula). Fonte: adaptado de McInnes e col. (2018) (40).

- PsARC

Os seis ECR incluídos na NMA, para a subpopulação de pacientes virgens de tratamento aos MMCD-b (*biologic-naive*), avaliaram as taxas de resposta PsARC, em 12 a 16 semanas. O adalimumabe 40 mg e infliximabe 5 mg/kg indicaram ser superiores ao placebo. O secuquinumabe 150 mg não se mostrou superior aos tratamentos disponíveis no SUS (infliximabe, golimumabe e adalimumabe), para todos os desfechos ACR. Salienta-se ainda que todos os intervalos de credibilidade na rede variaram bastante e apontaram para ambas as direções de efeito (Quadro 6) (40).

Quadro 6. Riscos relativos da resposta do PsARC da NMA de efeitos fixos entre 12 a 16 semanas na subpopulação de pacientes virgens de tratamento aos MMCD-b (*biologic-naive*).

Placebo	0,42 (0,28–17,61)	0,48 (0,32–0,91)	0,39 (0,28–1,35)	0,38 (0,29–0,65)
2,37 (0,06–3,54)	SEC 150 mg	1,11 (0,02–3,14)	0,88 (0,02–4,67)	0,88 (0,02–2,11)
2,07 (1,10–3,17)	0,90 (0,32–46,72)	ADA 40 mg	0,83 (0,59–2,05)	0,80 (0,47–1,32)
2,59 (0,74–3,56)	1,14 (0,21–54,41)	1,21 (0,49–1,70)	GOL 50 mg	0,98 (0,33–1,47)
2,62 (1,53–3,41)	1,14 (0,47–47,30)	1,25 (0,76–2,13)	1,02 (0,68–3,03)	INF 5 mg/kg

Legenda: ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; SEC: secuquinumabe. Fonte: adaptado de McInnes e col. (2018) (40). Cada célula representa um efeito comparativo estimado (risco relativo e



intervalo de credibilidade de 95%) do tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Todos os valores em **negrito** são estatisticamente significativos. As células em vermelho-claro indicam comparações favoráveis ao secuquinumabe.

Já as meta-análises de PsARC não mostraram resultados estatisticamente significantes para a dose de 150 mg de secuquinumabe em comparação aos outros medicamentos. Todas as comparações apresentaram intervalos de confiança apontando para ambas as direções de efeito, variando de 0,02 a 4,87 (Figura 4) (40).

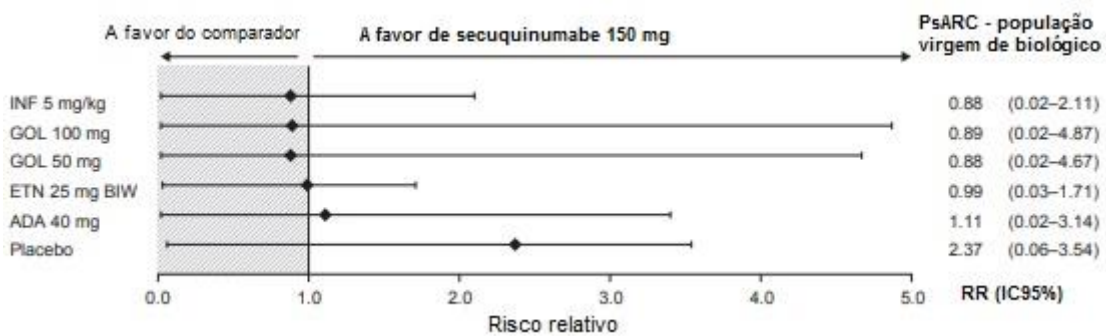


Figura 4. Meta-análise de efeitos fixos para avaliação de PsARC na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b (biologic-naive), avaliando a eficácia do secuquinumabe 150 mg em comparação a infliximabe 5 mg/kg, golimumabe 50 mg, adalimumabe 40 mg e placebo. Nota: onde se lê “.” (ponto), leia-se “,” (vírgula). Fonte: adaptado de McInnes e col. (2018) (40).

Na análise de sensibilidade, que incluiu os dois relatos do estudo SPIRIT-P1, sendo um relato de congresso, foram avaliados os desfechos de PASI (50/75/90). As meta-análises não demonstraram resultados estatisticamente significantes do secuquinumabe 150 mg em comparação aos outros medicamentos, para o PASI75 (Figura 5). Secuquinumabe, adalimumabe, infliximabe e golimumabe indicaram ser superiores ao placebo na NMA. Contudo, o secuquinumabe 150 mg não se mostrou superior aos tratamentos disponíveis no SUS (adalimumabe, infliximabe e golimumabe), para os PASI. Ademais, todos os intervalos de credibilidade na rede variaram bastante, apontando para ambas as direções (Quadro 7) (40).

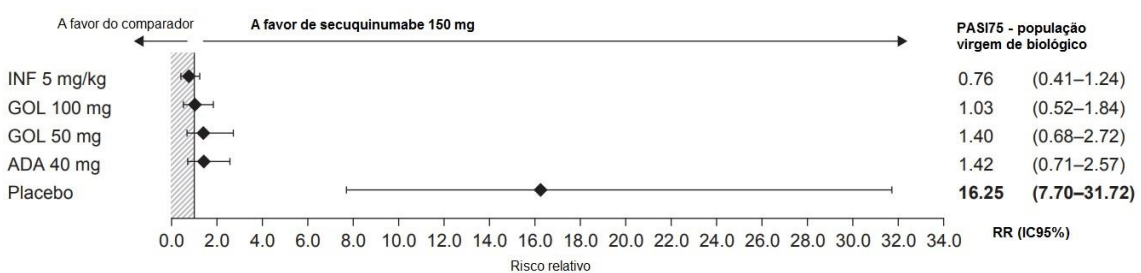


Figura 5. Meta-análise de efeitos fixos para avaliação de PASI75 na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b (biologic-naive), avaliando a eficácia do secuquinumabe 150 mg em



comparação a infliximabe 5 mg/kg, golimumabe 50 mg, adalimumabe 40 mg e placebo. Nota: onde se lê “.” (ponto), leia-se “,” (vírgula). Fonte: adaptado de McInnes e col. (2018) (40).

Quadro 7. Análise de sensibilidade, com a inclusão do SPIRIT-1, para os riscos relativos das respostas PASI50, PASI75 e PASI90 da NMA de efeitos fixos, entre 12 a 16 semanas, na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b (*biologic-naive*).

PASI50				
Placebo	0,14 (0,09–0,23)	0,17 (0,12–0,25)	0,17 (0,11–0,26)	0,12 (0,08–0,16)
7,15 (4,36–11,22)	SEC 150 mg	1,24 (0,80–1,76)	1,23 (0,79–1,84)	0,86 (0,59–1,12)
5,78 (4,01–8,59)	0,81 (0,57–1,24)	ADA 40 mg	0,99 (0,70–1,46)	0,69 (0,53–0,88)
5,82 (3,88–8,80)	0,81 (0,54–1,27)	1,01 (0,69–1,42)	GOL 50 mg	0,70 (0,50–0,93)
8,36 (6,09–11,94)	1,16 (0,89–1,69)	1,44 (1,13–1,87)	1,43 (1,08–2,00)	INF 5 mg/kg
PASI75				
Placebo	0,06 (0,03–0,13)	0,09 (0,05–0,15)	0,09 (0,05–0,16)	0,05 (0,03–0,07)
16,25 (7,70–31,72)	SEC 150 mg	1,42 (0,71–2,57)	1,40 (0,68–2,72)	0,76 (0,41–1,24)
11,43 (6,79–19,80)	0,70 (0,39–1,42)	ADA 40 mg	0,99 (0,57–1,80)	0,53 (0,35–0,81)
11,52 (6,42–20,97)	0,71 (0,37–1,47)	1,01 (0,56–1,76)	GOL 50 mg	0,54 (0,32–0,87)
21,53 (13,45–35,71)	1,32 (0,80–2,46)	1,89 (1,23–2,88)	1,86 (1,15–3,15)	INF 5 mg/kg
PASI90				
Placebo	0,02 (0,01–0,07)	0,04 (0,02–0,08)	0,04 (0,02–0,09)	0,02 (0,01–0,03)
40,66 (14,43–105,27)	SEC 150 mg	1,69 (0,61–4,09)	1,65 (0,57–4,40)	0,64 (0,25–1,42)
24,10 (12,04–50,35)	0,59 (0,24–1,64)	ADA 40 mg	0,98 (0,44–2,29)	0,38 (0,20–0,73)
24,51 (11,15–55,61)	0,61 (0,23–1,74)	1,02 (0,44–2,27)	GOL 50 mg	0,39 (0,18–0,81)
63,65 (33,11–128,71)	1,56 (0,70–3,96)	2,63 (1,37–4,97)	2,58 (1,23–5,57)	INF 5 mg/kg

Legenda: ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; SEC: secuquinumabe. Fonte: adaptado de McInnes e col. (2018) (40). Cada célula representa um efeito comparativo estimado (risco relativo e intervalo de credibilidade de 95%) do tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Todos os valores



em negrito são estatisticamente significativos. As células em vermelho-claro indicam comparações favoráveis ao secuquinumabe.

6.5.2 Ensaios Clínicos Randomizados

6.5.2.1 Eficácia

Considerando os dados de eficácia meta-analisados pela NMA da RS de **McInnes e col.** (2018), para os MMCD-b (40), abaixo são apresentados os principais desfechos de eficácia, de maior relevância e resposta clínica, de acordo com o PCDT de AP (1), abordados pelos ECR FUTURE 1, 2, 3 e 5, que não foram incluídos na NMA. Salienta-se que o ACR70 não foi descrito por este ter sido um desfecho não planejado em todos os ECR que o relataram, segundo o protocolo de FUTURE 1 (38,57), FUTURE 2 (36,53) e FUTURE 5 (41,59).

- **ACR50 - Melhora global de 50% em relação à atividade da doença**

Os resultados de FUTURE 3, reportados por **Nash e col. (2018)**, demonstraram que ACR50 foi atingido por 24,5% (n=23/95) dos pacientes sem terapia prévia com anti-TNF, no uso de secuquinumabe 150 mg, enquanto que 11,8% (n=11/93) destes pacientes alcançaram esse desfecho, no grupo placebo (Figura 6) (42). Em FUTURE 5, a taxa de resposta para ACR50 descrita por **Mease e col. (2018)** foi de 44,5% (n=70/158), em pacientes virgens de anti-TNF no uso de secuquinumabe 150 mg, e 8,5% (n=20/234) para pacientes com placebo, em 24 semanas (41). Já em 52 semanas do FUTURE 3, **Nash e col. (2018)** demonstraram que os pacientes do grupo secuquinumabe 150 mg tiveram uma resposta ACR50 de 31,9% (Figura 6) (42).

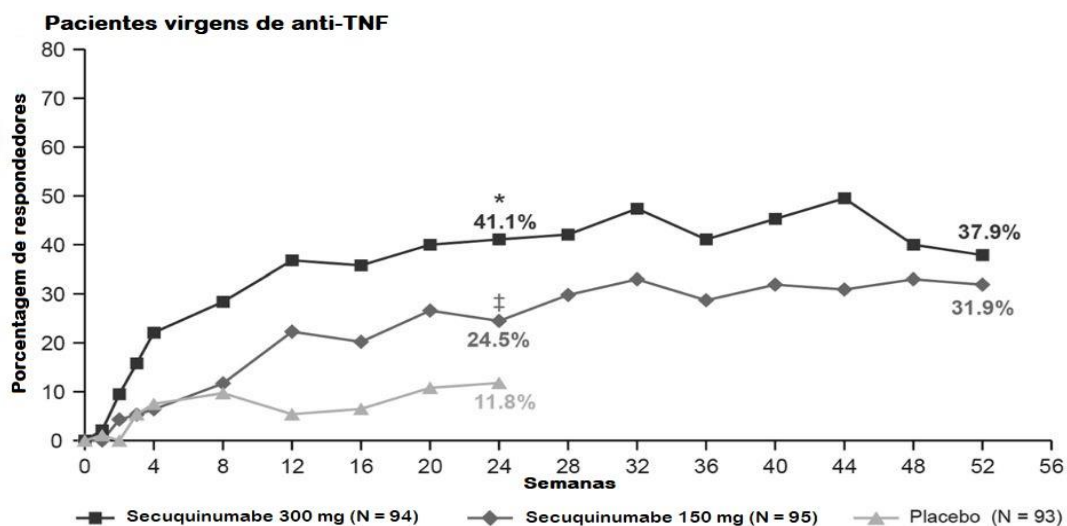


Figura 6. Taxas de resposta ACR50 até 52 semanas na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b anti-TNF, de FUTURE 3. Nota: onde se lê “.” (ponto), leia-se “,” (vírgula). *P < 0,0001; §p < 0,01; ‡p < 0,05. Fonte: adaptado de Nash e col. (42).



Também em 52 semanas, **Kavanaugh e col. (2016)** reportaram que 49,2% (n=31/63) dos pacientes sem uso prévio de anti-TNF, do FUTURE 2, atingiram o ACR50 no uso de secuquinumabe 150 mg (37). No seguimento de dois anos (104 semanas) do mesmo ECR, **McInnes e col. (2017)** observaram que 46,1% (n=29/63) dos pacientes desse subgrupo alcançaram ACR50 durante o uso de secuquinumabe 150 mg, em 104 semanas (Figura 7) (45). Já no caso de FUTURE 1, **Kavanaugh e col. (2017)** verificaram uma taxa de resposta ACR50 de 53,9% (n=75/140) nos indivíduos virgens de tratamento com anti-TNF, que estavam utilizando secuquinumabe 150 mg, em 104 semanas (39).

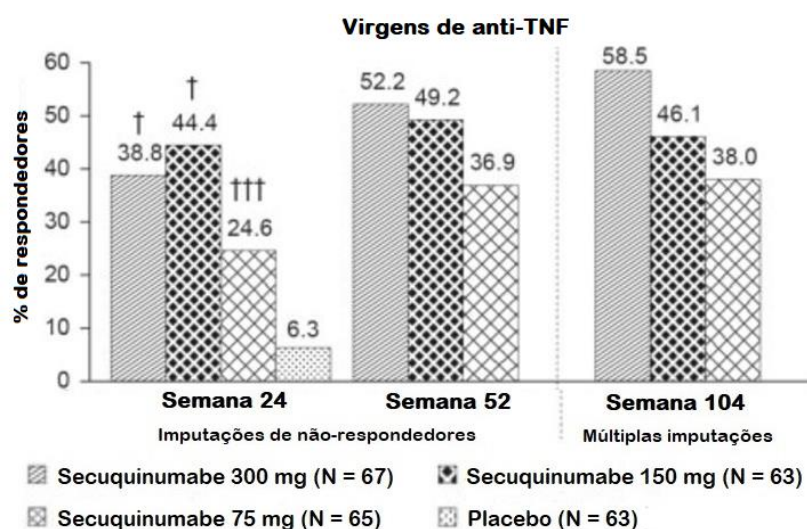


Figura 7. Taxas de resposta ACR50 em 24, 52 e 104 semanas na subpopulação de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b anti-TNF, de FUTURE 2. Nota: onde se lê “.” (ponto), leia-se “,” (vírgula). †P<0,0001; ††P<0,001; †††P<0,01; *P<0,05. Fonte: adaptado de McInnes e col. (2017) (45).

- PASI90 - Melhora de 90% em relação ao acometimento da pele

Em 52 semanas de FUTURE 2, **Kavanaugh e col. (2016)** verificaram que 44,4% (n=16/36) dos indivíduos virgens de anti-TNF alcançaram PASI90 com secuquinumabe 150 mg (37). No estudo de seguimento de 104 semanas de FUTURE 1, foi descrito por **Kavanaugh e col. (2017)** que a resposta PASI90 foi obtida por 72,1% (n=51/71) dos pacientes que não haviam utilizado anti-TNF antes do ECR, e que passaram a usar o secuquinumabe 150 mg durante o estudo (39).

- PASDAS - Atividade da doença

Na análise *post-hoc* de FUTURE 2 realizada por **Coates e col. (2018)**, o percentual de pacientes virgens de terapia prévia com anti-TNF que alcançaram a remissão da doença com secuquinumabe 150 mg, segundo o PASDAS, foi 22,2% (n=14/63) em 16 semanas, contra 3,5%



(n=2/57) dos indivíduos em uso de placebo. A baixa atividade da doença (LDA) foi observada em 20,6% (n=13/63) dos pacientes desse subgrupo que utilizaram secuquinumabe 150 mg nesse ECR, comparado aos 14% (n=8/57) que a alcançaram com placebo. Quanto à atividade moderada da doença (MoDA), a proporção do grupo com o medicamento na dose de 150 mg que a manifestou foi 42,9% (n=27/63), contra os 45,6% (n=26/57) do grupo placebo. Por fim, 14,3% (n=9/63) desses pacientes que utilizavam secuquinumabe 150 mg tiveram alta atividade da doença (HDA) constatada em 16 semanas, enquanto que este estado de PASDAS foi observado em 36,8% (n=21/57) daqueles que usaram placebo (Figura 8) (43).

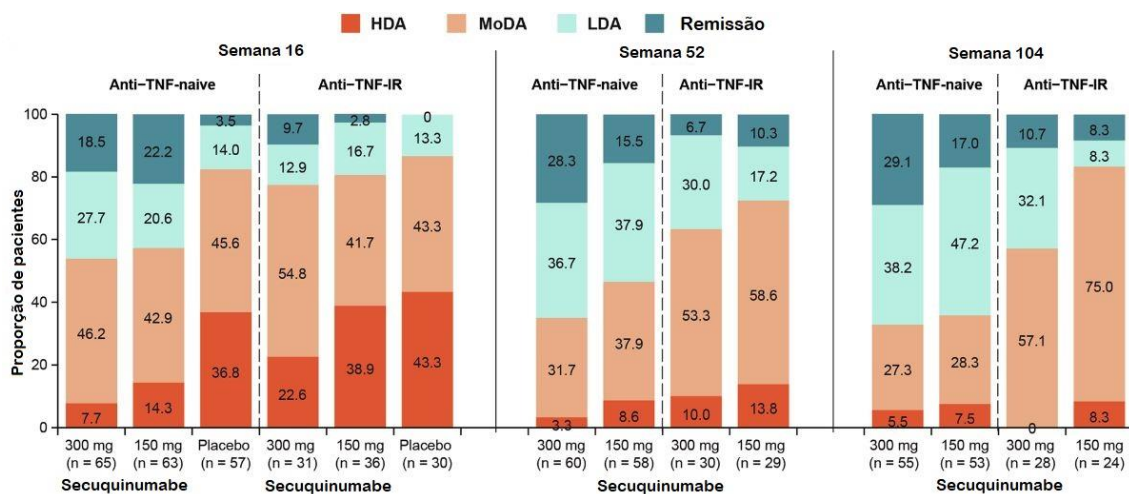


Figura 8. Proporção de pacientes virgens de tratamento com MMCD-b anti-TNF que atingiram remissão, LDA, MoDA e HDA, segundo o PASDAS, em 16, 52 e 104 semanas, no FUTURE 2. Nota: onde se lê “.” (ponto), leia-se “,” (vírgula). Fonte: adaptado de Coates e col. (2018) (43).

No mesmo relato de **Coates e col. (2018)** foram apresentados os resultados de PASDAS no seguimento de 104 semanas. Assim, para a população sem uso prévio de anti-TNF, verificou-se que 17% (n=9/53) alcançaram remissão, 47,2% (n=25/53) demonstraram LDA, 28,3% (n=15/53) apresentaram MoDA e 7,5% (n=4/53) tiveram HDA, com o uso de secuquinumabe 150 mg, ao final do estudo de acompanhamento (Figura 8) (43).

- **Progressão Radiográfica**

No seguimento de 156 semanas do FUTURE 1, **Mease e col. (2018)** verificaram que 78% (n=78/100) dos pacientes virgens de anti-TNF, tratados com secuquinumabe 150 mg, não apresentaram progressão radiográfica (44).



6.5.2.2 Segurança

Quanto à segurança de secuquinumabe 150 mg, os ECR FUTURE 1, 2 e 3 obtiveram seus resultados em 16 semanas, e FUTURE 5 teve seus dados reportados em 24 semanas, quando os pacientes já tinham sido randomizados novamente (36,38,41,42). No Quadro 8 são apresentados os resultados de segurança no período controlado por placebo, dos ECR.

Quadro 8. Principais resultados de segurança de secuquinumabe e placebo em 16 e 24 semanas.

Estudo	N	Descontinuação por EA		EA graves		Infecção ou infestação	
		SEC 150 mg - n (%)	Placebo - n (%)	SEC 150 mg - n (%)	Placebo - n (%)	SEC 150 mg - n (%)	Placebo - n (%)
FUTURE 1 (38)	SEC: 202 Plac: 202	3 (1,5)	5 (2,5)	9 (4,5)	10 (5)	67 (33,2)	47 (23,3)
FUTURE 2 (36)	SEC: 100 Plac: 98	0	3 (3)	1 (1)	2 (2)	30 (30)	30 (31)
FUTURE 3 (42)	SEC: 138 Plac: 137	5 (3,6)	5 (3,6)	5 (3,6)	9 (6,6)	2 (1,4)	2 (1,5)
FUTURE 5 (41)	SEC: 220 Plac: 332	4 (1,8)	7 (2,1)	9 (4,1)	12 (3,6)	4 (1,8)	2 (0,6)

Legenda - EA: eventos adversos; N: total de pacientes analisados no estudo para cada braço; n: total de pacientes com o evento; SEC: secuquinumabe; Plac: placebo.

Os autores de FUTURE 1, 2 e 3 também relataram os resultados de segurança do acompanhamento de 52 semanas, período no qual os pacientes apenas utilizavam secuquinumabe (36,38,42). Além disso, a segurança de FUTURE 2 foi reportada em 104 semanas (45), como demonstrado pelo Quadro 9.



Quadro 9. Principais resultados de segurança de secuquinumabe e placebo em 52 e 104 semanas.

52 semanas				
	N	Descontinuação por EA - n (eventos/100 pacientes-ano)	EA graves - n (eventos/100 pacientes-ano)	Infecção ou infestação - n (eventos/100 pacientes-ano)
FUTURE 1 (38)	295	10 (3,4)	38 (11,5)	166 (81,8)
FUTURE 2 (36)	143	1 (1%)	8 (5,1)	82 (86,7)
FUTURE 3 (42)	202	13 (6,4)	21 (10,2)	8 (3,8)
104 semanas				
FUTURE 2 (45)	143	8 (5,6)	15 (5,6)	8 (2,9)

Legenda - EA: eventos adversos; N: total de pacientes analisados no estudo para cada braço; n: total de pacientes com o evento.

6.5.3 Avaliação da qualidade metodológica

A revisão sistemática incluída no relatório, **Mclnnes e col. (2018)** (40), foi avaliada pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) 2 (60), e foi classificada como qualidade criticamente baixa, pois os seguintes domínios não foram atendidos: 2, 9, 10, 12, 13, 15 e 16.

Estes domínios avaliaram que a revisão de **Mclnnes e col. (2018)** não contemplou: declaração explícita de que a revisão seguiu um protocolo e justificativas de desvios significativos deste; utilização da ferramenta *Risk of Bias* (RoB) para avaliação do risco de viés dos ECR incluídos na revisão; relato das fontes de financiamento dos ECR incluídos na revisão; avaliação do potencial impacto do risco de viés de cada ECR sobre os resultados da metanálise; alusão ao risco de viés dos ECR ao discutir os resultados da revisão; investigação adequada do viés de publicação e discussão de seu provável impacto nos resultados da revisão; relato do potencial de conflito de interesses dos autores (60).

Os ECRs incluídos neste relatório, FUTURE 1 (38), FUTURE 2 (36,37), FUTURE 3 (42) e FUTURE 5 (41), foram avaliados pela ferramenta de risco de viés para ECRs, da Cochrane - RoB 2 (61). De acordo com esta, a maioria dos desfechos avaliados apresentaram alto risco de viés, como demonstrado na Figura 9. O sumário da avaliação feita pelo RoB 2 está no Apêndice 5.

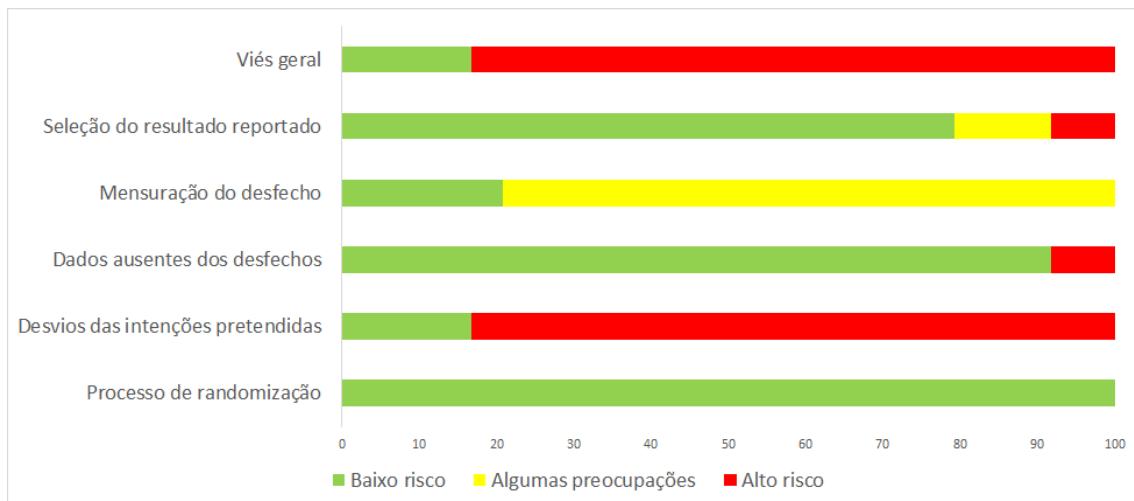


Figura 9. Avaliação do risco de viés dos ECRs por meio da ferramenta RoB 2, da Cochrane (61).

6.5.4 Limitações

A revisão sistemática de **McInnes e col. (2018)** demonstrou que os intervalos de credibilidade e de confiança, obtidos por meio da NMA e das meta-análises em pares, passaram pelo ponto de não efeito, o que sugere que secuquinumabe 150 mg e os demais comparadores (infliximabe, golimumabe, etanercepte e adalimumabe) não possuem diferença estatisticamente significativa entre si. Contudo, estes intervalos de credibilidade e de confiança variaram bastante e apontaram para ambas as direções de efeito. Aliado a isto, o estudo possui diversas limitações metodológicas, como apontado pelo AMSTAR 2, o qual classificou a revisão como de qualidade criticamente baixa, o que compromete a confiança metodológica no relato. Além disso, para a análise de PASI foi incluído o estudo SPIRIT-P1, que conta com um resumo de congresso, o qual também pode influenciar na qualidade dos resultados da NMA.

Os ECR FUTURE 1, 2, 3 e 5, que tiveram delineamento bem semelhante, compararam secuquinumabe 150 mg com placebo. Nestes ECR, os pacientes inicialmente alocados para placebo que não responderam ao tratamento em 16 semanas e os que responderam em 24 semanas, foram randomizados novamente para receberem secuquinumabe (nas doses de cada ensaio), o que comprometeu a randomização dos estudos. Ademais, a apresentação dos resultados ocorreu após a semana 24, quando todos os pacientes, antes alocados para placebo, passaram a utilizar secuquinumabe, o que comprometeu a abordagem por Intenção de Tratar (ITT). Estes fatores permitiram-se verificar que os ECR FUTURE 1, 2, 3 e 5 possuem um alto risco de viés geral, de acordo com a ferramenta RoB 2, especialmente por conta da decisão de se randomizar novamente os pacientes antes do término do período controlado por placebo.



Apesar dos estudos FUTURE 1, 2, 3 e 5 continuarem até a semana 52, e FUTURE 1 e 2 terem estudos de seguimento a longo prazo, após a semana 24 secuquinumabe não foi mais controlado por placebo, o que limitou a utilização desses resultados gerados posteriormente. Os resultados das análises para o subgrupo de pacientes virgens de MMCD-b anti-TNF (*biologic-naive*) também são limitados ao se referirem a uma quantidade menor de pacientes nos estudos, já que são um subgrupo.

Quanto às medidas de eficácia, existem importantes incertezas a respeito da mensuração dos desfechos de interesse nos ECR e, conseqüentemente, na NMA da revisão sistemática. As principais medidas, tais como ACR20/50/70, são instrumentos adaptados da artrite reumatoide, como destacado pelo PCDT de AP (1). Além disso, o ACR70 foi um desfecho exploratório nos estudos avaliados, ou seja, não foi planejado a priori nos protocolos dos ECR, e por isso seus resultados devem ser interpretados com cautela. Assim, este fato também se torna uma limitação da revisão sistemática de **McInnes e col. (2018)** quanto aos resultados de ACR70, já que foram considerados os dados de FUTURE 1 e FUTURE 2 (53,57) na NMA.

Instrumentos como o MDA, específico para a AP, que considera o acometimento articular e cutâneo, entesite, dactilite, dor, avaliação global do paciente, incluindo incapacidade funcional, e qualidade de vida, são preconizados pelo PCDT de AP para avaliação clínica da doença, ao invés de instrumentos adaptados de outras doenças, como o ACR (1). Contudo, MDA não foi um desfecho avaliado pela revisão sistemática de **McInnes e col. (2018)** ou pelos ECR FUTURE 1, 2, 3 e 5.

Por fim, observou-se que os resultados das comparações de secuquinumabe 150 mg com os demais MMCD-b disponíveis no SUS são indiretos e demonstram intervalos de credibilidade e de confiança variaram bastante e apontaram para ambas as direções de efeito. Além disso, os estudos que avaliaram secuquinumabe 150 mg, tanto a revisão sistemática com NMA quanto os ECR FUTURE 1, 2, 3 e 5, são de baixa qualidade metodológica, o que dificulta a avaliação da eficácia comparativa. Adicionalmente, não foi avaliada a segurança comparativa nos estudos disponíveis. Desse modo, as evidências sobre a utilização de secuquinumabe 150 mg em pacientes virgens de anti-TNF (*biologic-naive*), frente aos demais MMCD-b (infliximabe, golimumabe, etanercepte e adalimumabe), são limitadas.



6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Descrição da avaliação econômica

O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-minimização para utilização do secuquinumabe 150 mg na primeira etapa de terapia biológica, comparado aos agentes biológicos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe, sob a perspectiva do SUS. O estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante foi realizado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde e as principais características do estudo estão descritas no Quadro 10 (62).

Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado, considerando que os resultados de revisão sistemática de comparação indireta apontam para semelhança de eficácia entre secuquinumabe 150 mg e os agentes biológicos anti-TNF atualmente disponíveis no SUS, para o tratamento da AP. No entanto, foram identificadas limitações metodológicas importantes que implicam na baixa qualidade do estudo e reduzem a confiança nas estimativas apresentadas.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Secuquinumabe <i>versus</i> adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe.	Adequado à proposta de incorporação. Comparação realizada com os agentes anti-TNF incorporados no SUS para o tratamento da AP.
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com artrite psoriática ativa com persistência dos sintomas após terapia prévia com AINEs e MMCD-s	Adequado à proposta de incorporação.
Desfechos de saúde utilizados	Foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos	Adequado à proposta de incorporação, considerando a realização de estudo de custo-minimização.
Horizonte temporal	1 ano	Adequado à proposta de incorporação. O estudo de custo-minimização foi realizado em um horizonte temporal de um ano para incluir as fases de indução (doses semanais no primeiro mês) e de manutenção (doses mensais) do tratamento.
Taxa de desconto	Não utilizada	Adequado à proposta de incorporação, considerando o horizonte temporal de 1 ano.
Perspectiva da análise	SUS	Adequado à proposta de incorporação.
Medidas da efetividade	Não se aplica a estudos de custo-minimização.	



Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica a estudos de custo-minimização.	
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram estimados os números de unidades farmacêuticas com base na posologia de cada medicamento, conforme detalhado na Tabela 4. Os custos dos medicamentos foram obtidos em publicações do DOU.	Para adalimumabe foi considerado o total de 24 ampolas, porém, uma vez que a dose deve ser administrada cada duas semanas, deveriam ser 26 doses, pois o período de 1 ano compreende 52 semanas. Da mesma forma, para etanercepte, deveriam ser consideradas 52 ampolas. Contudo, 52 semanas são consideradas na análise de sensibilidade.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado à proposta de incorporação, na perspectiva do SUS.
Pressupostos do modelo	Para infliximabe foi considerado o peso corporal médio de 70kg, dos pacientes. Também se assumiu que o paciente que requer fração de ampola a receberia por completo. Além disso, considerou-se que os pacientes que descontinuassem de um tratamento, trocariam para outro imediatamente.	Adequado à proposta, considerando as informações limitadas.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística foi realizada com variação dos parâmetros: Número de semanas no ano-calendário Peso corporal médio Custo de aquisição dos comparadores	Adequado à proposta de incorporação.

Para estimativa dos recursos utilizados foram identificadas as quantidades de unidades farmacêuticas, conforme esquema posológico de cada medicamento aprovado em bula. Dessa forma, para o período de um ano, foram consideradas 15 unidades de secuquinumabe (150 mg, por via SC, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal), 24 unidades de adalimumabe (40 mg, via SC, 1 dose a cada 14 dias), 48 unidades de etanercepte (50 mg, via SC, 1 dose a cada semana), 12 unidades de golimumabe (50 mg, por via SC, 1 dose a cada mês), e 33 unidades de infliximabe (5 mg/kg, por via IV, nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas, considerando peso médio corporal de 70 kg).

Os dados referentes a custos unitários dos medicamentos biológicos anti-TNF incluídos pelo demandante na avaliação econômica foram provenientes de aquisições realizadas pelo Ministério da Saúde identificados em publicações do Diário Oficial da União, sendo de R\$ 634,00 o custo da unidade de secuquinumabe, de R\$ 477,34 o custo da unidade de adalimumabe, R\$ 291,20 o custo da unidade de etanercepte, R\$ 1.166,03 o custo da unidade de golimumabe, e R\$ 882,13 o custo da unidade de infliximabe. Os preços unitários foram verificados nos registros



de compras do Banco de Preços em Saúde (63) e no Pannel de Preços (64). Além disso, em 28 de junho de 2019, o demandante encaminhou uma nova proposta de preço para secuquinumabe, por meio do processo 25000.108312/2019-18, na qual apresentou-se o preço de R\$ 628,00 pela unidade da caneta preenchida de secuquinumabe 150 mg.

Dessa forma, de acordo com o dossiê apresentado pelo demandante, o tratamento com secuquinumabe para a indicação proposta teria o custo total anual de R\$ 9.510,00, o que resultaria em uma redução de custos de R\$ 1.946,16 por paciente, em comparação com adalimumabe; de R\$ 4.467,60 em comparação com etanercepte; de R\$ 4.482,36 em comparação com golimumabe; e de R\$ 19.600,29 em comparação com o infliximabe (31). Considerando a nova proposta de preço referente à unidade da caneta preenchida de secuquinumabe 150 mg, apresentada pelo demandante, o tratamento com secuquinumabe para a indicação proposta teria o custo total anual de R\$ 9.420,00.

Para avaliar a incerteza dos parâmetros inseridos no modelo, foi realizada análise de sensibilidade determinística com variação dos seguintes parâmetros: Número de semanas no ano-calendário (caso-base: 48 semanas; variação: 52 semanas); Peso corporal médio (caso-base: 70 kg; variação: 60 kg); e Custo de aquisição dos comparadores (caso-base: custo de aquisição pelo Ministério da Saúde; variação: redução de 10% no custo de aquisição dos agentes biológicos anti-TNF atualmente disponíveis no SUS para esta indicação). A análise de sensibilidade determinística mostrou que o tratamento secuquinumabe 150 mg continua gerando uma redução de custos em relação aos demais medicamentos, apesar das variações nos valores dos parâmetros.

7.2 Limitações

No estudo de custo-minimização assume-se equivalência de desfechos para as intervenções comparadas (62). Na presente demanda, não há estudos comparativos diretos entre secuquinumabe e agentes biológicos anti-TNF atualmente disponíveis no SUS para esta indicação, uma vez que nos ECR apresentados, todas as comparações são realizadas contra placebo. No estudo de comparação indireta apresentado, os resultados apontaram para semelhança de eficácia entre secuquinumabe 150 mg e esses agentes para o tratamento da AP. No entanto, foram identificadas limitações metodológicas importantes que implicam na baixa qualidade do estudo e reduzem a confiança nas estimativas apresentadas.



7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Descrição da análise de impacto orçamentário

O demandante elaborou análise de impacto orçamentário para utilização do secuquinumabe 150 mg na primeira etapa de terapia biológica, como alternativa aos agentes anti-TNF, para pacientes com artrite psoriásica ativa com persistência dos sintomas após terapia prévia com AINEs e MMCD-s. O impacto orçamentário foi calculado por meio da comparação do cenário de referência, com a utilização de agentes anti-TNF e secuquinumabe 300 mg após falha de pelo menos um agente anti-TNF, *versus* cenário alternativo, que inclui secuquinumabe 150 mg na primeira etapa de terapia biológica. Foi desenvolvido um modelo de *Markov*, que simula o fluxo de tratamento com MMCD-b dos pacientes com AP, no SUS. 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. De acordo com o atual PCDT, na falha de tratamento com o 1º agente biológico, o paciente pode migrar para um 2º, 3º e até um 4º biológico, conforme ocorre a falha terapêutica com o tratamento anterior (1).

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte de cinco anos, considerando o período de 2020 a 2024.

População

A população foi obtida a partir dos dados de utilização dos medicamentos biológicos no SUS, no ano de 2018, disponíveis na base do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). De acordo com esses dados, de janeiro a novembro de 2018, um total de 14.003 pacientes utilizaram os biológicos anti-TNF atualmente disponíveis no SUS, como primeira, segunda ou terceira opção, dos quais 8.163 (58,3%) utilizaram adalimumabe, 3.952 (28,2%) utilizaram etanercepte, 1.469 (10,5%) utilizaram infliximabe e 419 (3%) utilizaram golimumabe. Com essas informações, a população foi estimada com base no número de pacientes que utilizariam cada medicamento após migração de tratamento anterior com outro biológico, ou no número de pacientes novos que iniciariam a terapia biológica (31). De acordo com análise dos dados do DATASUS realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com base nos CID-10 M070 (Artropatia psoriática interfalangiana distal), M072 (Espondilite psoriásica) e M073 (Outras artropatias psoriáticas), identificou-se que, em todo o ano 2018, foram



identificados 16.496 pacientes com AP. Esta diferença pode se dar pelos novos pacientes referentes ao mês de dezembro de 2018.

De acordo com o demandante, foi identificado no DATASUS que 14% a 22% dos pacientes migraram de um medicamento biológico para outro, e, para o modelo, adotou-se uma taxa fixa de migração de 18% de um primeiro para um segundo, ou de um segundo para um terceiro biológico. Como no DATASUS não há dados da utilização do secuquimumabe 150 mg no período de análise (por não estar incorporado para a indicação proposta), foi considerado que 25% dos pacientes inicialmente tratados com secuquimumabe 150 mg migraram para cada um dos outros quatro biológicos disponíveis no SUS. Para a migração do 2º para o 3º biológico, foi considerado o mesmo padrão de migração, assumindo que nenhum paciente repita um biológico já utilizado anteriormente (31).

Em relação ao número de pacientes novos com AP que iniciam o tratamento com um dos MMCD-b, foi considerada, para o cenário de referência (base), a diferença no número de pacientes entre o ano de 2018 e o anterior, 2017, no DATASUS, sendo 60% tratados com adalimumabe, 22% com etanercepte, 10% com infliximabe e 8% com golimumabe. Para o cenário alternativo, foi considerado que 30% dos novos pacientes iniciam o tratamento com secuquimumabe, sendo 21% com a dose de 150 mg e 9% com a dose de 300 mg, no caso dos pacientes que possuem psoríase moderada a grave, situação na qual está prevista a utilização de secuquimumabe 300 mg. Em relação aos demais medicamentos, 42% utilizariam adalimumabe, 16% etanercepte, 7% infliximabe e 5% golimumabe. Além disso, para os novos pacientes, foi utilizado um crescimento anual populacional de 1%, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os dados de população do cenário atual e cenário proposto são apresentados na Tabela 3 (31).



Tabela 3. Estimativa do número total de pacientes do cenário atual e do cenário proposto.

Cenário Atual							
NOVOS	ANO DATASUS	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe	2.052	2.073	2.093	2.114	2.135	2.157	2.178
Etanercepte	764	772	780	788	795	803	811
Infliximabe	358	362	365	369	373	376	380
Golimumabe	269	271	274	277	279	282	285
Secuquinumabe 300 mg	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	3.443	3.477	3.512	3.547	3.583	3.619	3.655

Cenário Proposto							
NOVOS	ANO DATASUS	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe	2.052	2.073	1.465	1.480	1.495	1.510	1.525
Etanercepte	764	772	546	551	557	562	568
Infliximabe	358	362	256	258	261	263	266
Golimumabe	269	271	192	194	196	198	200
Secuquinumabe 150 mg	0	0	738	745	752	760	768
Secuquinumabe 300 mg	0	0	316	319	322	326	329
TOTAL	3.443	3.477	3.512	3.547	3.583	3.619	3.655

Fonte: Dossiê do demandante (31).

Custos Anuais

O custo anual por paciente com cada uma das alternativas de tratamento foi calculado com base nos custos de aquisição dos medicamentos pelo Ministério da Saúde, conforme apresentado na Tabela 4. O custo foi estimado multiplicando-se o número de unidades farmacêuticas anuais pelo custo por unidade de cada medicamento (31). Além disso, no dia 28 de junho de 2019, o demandante encaminhou uma nova proposta de preço, por meio do processo 25000.108312/2019-18, na qual apresentou-se o preço de R\$ 628,00 pela unidade da caneta preenchida de secuquinumabe 150 mg (Tabela 4).



Tabela 4. Custo anual, por paciente, de aquisição dos medicamentos biológicos para tratamento artrite psoriásica.

Medicamento	Posologia ¹	Custo unitário ² (R\$)	Nº unidades farmacêuticas no primeiro ano	Nº unidades farmacêuticas a partir do segundo ano	Custo total do primeiro ano (R\$)	Custo total a partir do segundo ano (R\$)
Secuquinumabe 150mg (proposta de incorporação: primeira etapa de terapia biológica, como alternativa aos agentes anti-TNF)	150 mg, por via SC, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.	634,00 / 628,00 ³	15	12	9.510,00 / 9.420,00 ³	7.608,00 / 7.536,00 ³
Secuquinumabe 300mg (recomendação atual: falha terapêutica aos agentes anti-TNF ou psoríase moderada a grave concomitante) ⁴	300 mg, por via SC, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.	634,00	30	24	19.020,00	15.216,00
Adalimumabe	40 mg, via SC, 1 dose a cada 14 dias	477,34	24	24	11.456,16	11.456,16
Etanercepte	50 mg, via SC, 1 dose a cada semana	291,20	48	48	13.977,60	13.977,60
Golimumabe	50 mg, por via SC, 1 dose a cada mês	1.166,03	12	12	13.992,36	13.992,36
Infliximabe ⁵	5 mg/kg, por via IV, nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas	882,13	33	24	29.110,29	21.171,12

SC: via subcutânea; IV: via intravenosa

1: Posologia de acordo com a bula de cada medicamento.

2: Preços identificados no Diário Oficial da União (DOU) referentes às compras realizadas pelo Ministério da Saúde de adalimumabe (DOU 21/12/2018), etanercepte (DOU 02/03/2018), golimumabe (DOU 11/12/2018), infliximabe (DOU 29/12/2017), secuquinumabe (DOU 24/12/2018).

3: Considerando novo preço proposto pelo demandante, em 28/06/2019, por meio do processo 25000.108312/2019-18.

4: Duas canetas preenchidas de secuquinumabe 150mg/ml

5: Considerando a posologia de 5 mg/kg e o peso médio corporal utilizado pelo demandante de 70 kg, são necessários 350 mg do medicamento por dose. Como a concentração de cada ampola é de 100mg/10ml, cada dose corresponde a quatro ampolas.

Fonte: Dossiê do demandante (31).

Resultados

Foi estimado pelo demandante que a ampliação de uso do secuquinumabe 150 mg na primeira etapa de terapia biológica, isto é, como uma das opções de primeiro biológico assim como os anti-TNF, gerou uma economia de aproximadamente R\$ 34 milhões ao longo de cinco anos, sendo de R\$ 1.777.287,20 no primeiro ano, de R\$ 4.652.336,50 no segundo ano, de R\$ 7.140.063,01 no terceiro ano, de R\$ 9.379.822,74 no quarto ano, e de R\$ 11.474.283,51 no quinto ano da análise (Tabela 5). Considerando o novo preço proposto pelo demandante para a unidade da caneta preenchida de 150 mg de secuquinumabe (R\$ 628,00), a economia gerada para o SUS, ao longo de cinco anos, seria de aproximadamente R\$ 35 milhões com a ampliação de uso de secuquinumabe para pacientes virgens de anti-TNF, no tratamento da AP.



Tabela 5. Análise de impacto orçamentário da utilização do secuquinumabe 150 mg para primeira etapa de terapia biológica.

Cenário Atual (sem secuquinumabe 150 mg em 1ª etapa de tratamento biológico)							
Tratamento	Ano DATASUS (R\$)	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Adalimumabe	93.516.634,08	106.241.453,23	117.781.642,10	128.313.560,29	137.990.081,70	146.943.351,61	155.287.312,20
Etanercepte	55.239.475,20	65.662.866,28	76.099.642,17	86.522.852,61	96.917.971,65	107.279.329,60	117.607.427,34
Infliximabe	33.943.169,76	43.713.570,46	52.975.273,14	62.896.393,94	73.434.823,29	84.547.199,54	96.190.773,55
Golimumabe	5.862.798,84	9.634.636,77	13.674.259,52	17.995.990,19	22.602.648,68	27.489.252,05	32.645.755,70
Secuquinumabe 300 mg	-	18.761.328,00	35.927.331,96	54.063.096,66	73.022.418,09	92.687.896,33	112.965.378,99
Impacto Orçamentário	188.562.077,88	244.013.854,74	296.458.148,88	349.791.893,68	403.967.943,41	458.947.029,13	514.696.647,77
Cenário Proposto (secuquinumabe 150 mg em 1ª etapa de tratamento biológico)							
Tratamento	Ano DATASUS (R\$)	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Adalimumabe	93.516.634,08	106.241.453,23	110.587.378,36	115.273.319,23	120.383.576,36	125.964.560,70	132.035.737,32
Etanercepte	55.239.475,20	65.662.866,28	72.830.102,52	80.453.300,43	88.510.187,95	96.975.478,76	105.822.716,38
Infliximabe	33.943.169,76	43.713.570,46	49.785.345,02	58.604.241,80	68.615.952,51	79.531.981,15	91.133.309,63
Golimumabe	5.862.798,84	9.634.636,77	12.524.289,29	16.486.518,39	21.225.548,49	26.519.171,51	32.201.864,07
Secuquinumabe 150 mg	-	-	7.014.223,21	11.685.695,86	15.575.643,77	18.825.334,79	21.550.614,49
Secuquinumabe 300 mg	-	18.761.328,00	41.939.523,28	62.636.481,48	82.516.971,33	101.750.679,49	120.478.122,37
Impacto Orçamentário	188.562.077,88	244.013.854,74	294.680.861,68	345.139.557,19	396.827.880,41	449.567.206,39	503.222.364,25
Diferença Cenário Atual vs. Proposto (R\$)	0,00	0,00	-1.777.287,20	-4.652.336,50	-7.140.063,01	-9.379.822,74	-11.474.283,51
Diferença Cenário Atual vs. Proposto (%)	0%	0%	-1%	-1%	-2%	-2%	-2%

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante (31).



Análise de sensibilidade

Para análise de sensibilidade foram variados os parâmetros: taxa de pacientes que trocam para o 2º ou 3º biológico (variando de 14% a 22%), taxa de tratamento de novos pacientes com secuquinumabe (variando de 20% a 40%), número de semanas no ano-calendário (52 semanas), redução no custo de aquisição dos comparadores (-10%), taxa de descontinuação sem troca da 1ª e 2ª etapa (12%), taxa de descontinuação sem troca da 3ª etapa (30%) e taxa de tratamento de novos pacientes com secuquinumabe 150 mg (100%). A Figura 10 apresenta um gráfico de tornado que demonstra os parâmetros que têm maior potencial de alterar a economia gerada. Haveria maior economia de recursos (R\$ 45.898.390,62) no cenário em que 40% dos novos pacientes fossem tratados com secuquinumabe 150 mg.

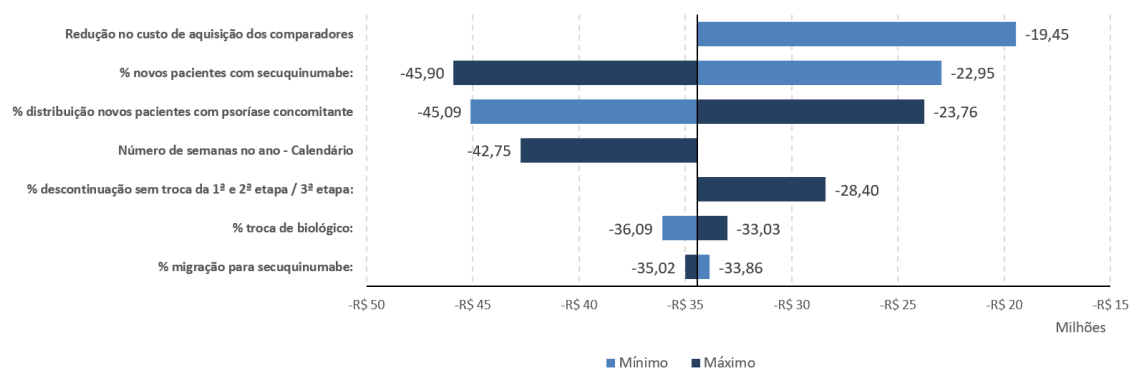


Figura 10. Diagrama em tornado referente à análise de sensibilidade univariada conduzida pelo demandante. Fonte: Dossiê do demandante (31).

8.2 Limitações

Não foram apresentados pelo demandante referenciais teóricos para assumir os parâmetros adotados nos cálculos, o que gera incertezas em relação à análise de impacto orçamentário conduzida e indica que a estimativa de recursos necessários para a ampliação de uso do secuquinumabe 150 mg na primeira etapa de terapia biológica poderia estar sub ou superestimada.

Dentre os parâmetros adotados, o demandante estabeleceu uma taxa de difusão fixa de 21%, ao longo dos cinco anos. Assim, 21% de todos os pacientes com AP iniciariam o tratamento com secuquinumabe 150 mg, como primeira opção entre os MMCD-b. Essa taxa de *market share* pode ser considerada adequada, tendo em vista que o medicamento



secuquinumabe 150 mg já está incorporado no SUS e não haveria impedimentos relacionados à logística de aquisição e distribuição.

Por outro lado, a preferência dos prescritores é um importante fator na difusão, e seria possível que não houvesse alta difusão no primeiro ano de disponibilização do medicamento, por haver preferência pela utilização de agentes anti-TNF, mais difundidos na prática clínica por já estarem incorporados ao SUS. O estudo de **Oelke e col. (2019)** apresenta os dados de utilização de secuquinumabe no mercado americano, os quais demonstram que aproximadamente 8% dos pacientes virgens de terapia prévia com anti-TNF iniciaram o tratamento de MMCD-b com o secuquinumabe, apesar de possivelmente se tratar da dose de 300 mg (65). Julgando que os dados se referem ao período de janeiro de 2016 a julho de 2017, e que secuquinumabe foi aprovado no *US Food and Drug Administration* (FDA) em 2015 (66), pode-se considerar que 8% foi a taxa de difusão deste medicamento em seu segundo ano no mercado americano. Com base nesse dado, o demandante poderia adotar uma taxa de difusão gradual, iniciando com 4% de *market share*, e aumentando 4% a cada ano, até chegar a 20% no quinto ano, a qual é próxima da taxa proposta inicialmente pelo demandante.

Tendo em vista a falta de dados a respeito do quantitativo de pacientes virgens de MMCD-b, a estimativa de novos pacientes elegíveis à utilização do primeiro MMCD-b a partir dos dados do DATASUS foi considerada uma estratégia válida. Contudo, foi considerada inadequada a forma como a estimativa foi elaborada por ter sido calculada com base apenas nos anos de 2017 e 2018, quando poderia ter considerado todos os anos anteriores em que houve dispensação de anti-TNF pelo SUS. O quantitativo considerando as variações de pacientes em todo o período até o presente seria a medida mais fiel ao ponderar valores distintos de novos pacientes. Assim também, a taxa de crescimento de 1%, com base no IBGE, foi considerada inadequada, já que a população com AP não necessariamente se comporta de forma semelhante à população brasileira geral. A partir dos dados de dispensação dos anti-TNF obtidos no DATASUS, referentes aos anos anteriores a 2019, é possível se projetar a população com AP a ser atendida pelo SUS nos cinco anos seguintes à ampliação de uso. Assim, com esse método de demanda aferida se teria uma estimativa mais fidedigna da população que provavelmente receberá MMCD-b, incluindo o secuquinumabe 150 mg, caso seja incorporado.

Além disso, não foram descritos pelo demandante os CID-10 utilizados para obtenção dos dados de dispensação dos medicamentos biológicos no DATASUS, o que pode comprometer a reprodutibilidade da análise.



8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Recomendações a respeito de secuquinumabe para AP foram buscadas nos sítios eletrônicos das agências de ATS internacionais, descritas abaixo.

National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)

Em 2017, foi recomendado pelo NICE que secuquinumabe, sozinho ou em combinação com o MTX, seja considerado uma opção terapêutica para AP ativa em adultos somente se (67):

- o paciente tiver AP periférica com três ou mais articulações doloridas e três ou mais articulações inchadas, e não tiver ocorrido resposta adequada a pelo menos dois MMCD-s, administrados individualmente ou em combinação; **OU**
- o indivíduo tiver apresentado falha terapêutica com um anti-TNF, nas primeiras 12 semanas de tratamento ou posteriormente ao uso deste MMCD-b; **OU**
- o tratamento com anti-TNF for contraindicado.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)

O comitê de especialistas do CADTH recomendou, em 2016, que secuquinumabe fosse reembolsado para o tratamento de adultos com AP ativa, utilizado sozinho ou em combinação com MTX, quando tiver ocorrido resposta inadequada à terapia prévia com MMCD. Além disso, o custo anual do tratamento de AP com secuquinumabe não deve exceder o custo anual do tratamento com MMCD de menor custo (68).

Também foi verificado pelo comitê do CADTH que a revisão sistemática com meta-análise submetida pelo fabricante, na ausência de comparações diretas entre os medicamentos biológicos para AP, indicou que secuquinumabe foi superior a placebo. Contudo este não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado a etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, ustequinumabe, certolizumabe e apremilaste, no desfecho ACR20, em 12 e 16 semanas. Ademais, o estudo não avaliou segurança comparativa. Assim, observou-se que não há evidências de que secuquinumabe tem eficácia ou segurança superiores aos demais MMCD-b que têm seus tratamentos para AP atualmente reembolsados no Canadá (68).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)

O PBAC recomendou, em 2016, secuquinumabe para pacientes com AP ativa e grave, que tiveram resposta inadequada aos MMCD-s, após utilização destes por um período mínimo



de 3 meses. Esta restrição está de acordo com as atuais restrições para os demais MMCD-b do sistema de saúde australiano para AP (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) (69).

Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)

Em 2016, o SMC avaliou positivamente o uso deste medicamento para AP, no sistema de saúde da Escócia. Assim, recomendou que secuquinumabe seja utilizado em pacientes adultos com AP ativa que não responderam adequadamente a, pelo menos, dois MMCD-s, individualmente ou em combinação. Foi levada em consideração, pelo SMC, a relação de custo-efetividade apresentada pelo fabricante, a qual poderá ser mantida caso o preço do medicamento seja equivalente ou inferior aos demais tratamentos para essa população (70).

Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC/Nova Zelândia)

O Comitê Consultivo de Farmacologia e Terapêutica (PTAC) da PHARMAC avaliou que os estudos de comparação de secuquinumabe são indiretos e contraditórios, o que dificulta a avaliação de eficácia comparativa. Além disso, o PTAC verificou que as evidências sobre o benefício de secuquinumabe, comparado aos agentes biológicos atualmente disponíveis, são de baixa qualidade. Contudo, o Comitê considerou que há evidências suficientes sobre a eficácia relativa de secuquinumabe para AP. Assim, em 2018, recomendou seu uso na primeira linha de tratamento com biológicos, com as mesmas restrições que atualmente se aplicam aos anti-TNF, e em segunda linha dos biológicos, após falha de um anti-TNF, por conta de seu mecanismo de ação distinto. Também foi destacado pelo Comitê que existe um ECR em andamento (EXCEED) que objetiva comparar secuquinumabe com adalimumabe em pacientes com AP. Este ensaio tem previsão de conclusão para 2020, segundo o PTAC (71).

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED/Portugal)

Considerando existir indicação de comparabilidade entre secuquinumabe e os outros MMCD-b, no tratamento de pacientes adultos com AP que tiveram falha terapêutica, intolerância ou contraindicação a MMCD-s, e que secuquinumabe possui custos inferiores ao etanercepte, um MMCD-b anti-TNF, a INFARMED recomendou, em 2017, o uso de secuquinumabe no Serviço Nacional de Saúde português (72).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos



potenciais para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica sem uso prévio de anti-TNF- α . Utilizaram-se os termos “*psoriatic arthritis*”; “*arthritic psoriasis*”; “*psoriasis arthropathica*”; “*psoriatic arthropathy*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe, disponíveis no SUS para o tratamento da doença. Também não se considerou o secuquinumabe, objeto de análise deste relatório de recomendação. Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nesta análise detectaram-se **sete** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica (Quadro 11).

Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento da artrite psoriásica.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento da artrite psoriásica
Apremilaste	Inibidor de fosfodiesterase-4	Oral	Fase 4 ^a	Anvisa: Registrado (2018) EMA: Registrado (2015) FDA: Registrado (2014)
Bimequizumabe	Inibidor de interleucinas 17A e 17F	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Guselcumabe	Inibidor de interleucina 23A	Subcutânea	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Ixekizumabe	Antagonista de interleucina 17	Subcutânea	Fase 4 ^b	Anvisa: Registrado (2017) EMA e FDA: Registrado (2016)
Risanquizumabe	Antagonista de interleucina 23	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Tildraquizumabe	Antagonista de interleucina 23	Intravenosa	Fase 2/3 ^b	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Tofacitinibe	Inibidor de JAK1, 2 e 3	Oral	Fase 3 ^c	Anvisa: Registrado EMA: Registrado (2018) FDA: Registrado (2017)

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; JAK – *Janus kinase*. ^aRecrutando; ^bAtivo, não recrutando; ^cConcluído. **Fontes:** Anvisa (73); Clinical Trials (74); Cortellis™ (75); EMA (76); FDA (66).



10. IMPLEMENTAÇÃO

Em uma potencial ampliação de uso do secuquinumabe 150 mg no SUS para o tratamento de AP, será necessária a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Artrite Psoriaca (1) para estabelecer os critérios do tratamento preconizado; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Além disso, diferentemente dos demais biológicos utilizados para tratamento da AP disponíveis no SUS, que podem ser utilizados, nas mesmas doses, tanto na primeira etapa da terapia biológica (primeira opção dentre os MMCD-b) como nas substituições em caso de falha, hipersensibilidade ou intolerância de outro biológico utilizado anteriormente, o secuquinumabe de 150 mg poderá ser utilizado apenas na primeira etapa de terapia biológica (28). Nos casos de falha terapêutica com dose adequada, hipersensibilidade ou intolerância aos anti-TNF, secuquinumabe somente poderá ser utilizado na dose de 300 mg, que já está incorporada ao SUS. Assim, essa indicação restrita de secuquinumabe 150 mg deverá ser incluída no PCDT de AP a fim de se proporcionar um tratamento de acordo com as doses recomendadas pela bula do medicamento.

11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Por meio da Portaria nº 1, de 18 de janeiro de 2019, secuquinumabe, na dose de 300 mg, foi incorporado ao SUS para o tratamento de pacientes com AP, especificamente nos casos de falha terapêutica com dose adequada, hipersensibilidade ou intolerância aos MMCD-b anti-TNF, mediante o PCDT de AP vigente, aprovado pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE Nº 26, de 24 de outubro de 2018. O demandante apresentou a proposta de ampliação de uso do secuquinumabe 150 mg na primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da AP, como alternativa aos agentes anti-TNF, na qual os pacientes elegíveis seriam aqueles que não realizaram terapia prévia com anti-TNF e com persistência dos sintomas no uso de MMCD-s e AINEs.

Atualmente estão disponíveis no SUS, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe, como MMCD-b para o tratamento de AP, em pacientes com persistência dos sintomas após terapia prévia com MMCD-s e AINEs. Como não há estudos que compararam secuquinumabe 150 mg diretamente com estes anti-TNF, o demandante apresentou os ECRs do



medicamento comparado com placebo, os quais demonstram que secuquinumabe é eficaz e seguro no tratamento de AP, e uma revisão sistemática (RS) com meta-análise em rede, que fez comparação indireta com os medicamentos atualmente disponíveis no SUS.

Por meio da análise conduzida pela SE da Conitec verificou-se que os resultados da RS com meta-análise em rede sugerem que secuquinumabe 150 mg e os demais comparadores (infliximabe, golimumabe, etanercepte e adalimumabe) não possuem diferença estatisticamente significativa entre si. Contudo, estes intervalos de credibilidade e de confiança variaram bastante e apontaram para ambas as direções de efeito. Os ECR, que apenas comparam secuquinumabe 150 mg com placebo, possuem diversas limitações metodológicas quanto ao delineamento do estudo, desfechos mensurados e análises de subgrupo referente à população virgem de terapia prévia com anti-TNF.

Observou-se que a qualidade metodológica dos estudos que avaliaram secuquinumabe 150 mg, tanto a RS com meta-análise quanto os ECR, são de baixa qualidade metodológica, o que compromete a confiança metodológica nos relatos e dificulta a avaliação da eficácia comparativa. Adicionalmente, não foi avaliada a segurança comparativa nos estudos disponíveis. Desse modo, verificou-se que os resultados das comparações de secuquinumabe 150 mg com os demais MMCD-b disponíveis no SUS (infliximabe, golimumabe, etanercepte e adalimumabe) são indiretos e contraditórios.

Em relação à avaliação econômica, o demandante realizou um estudo de custo-minimização que demonstrou redução de custos do tratamento anual de um paciente com secuquinumabe 150 mg em comparação aos agentes anti-TNF atualmente incorporados ao SUS. Entretanto, estudos do tipo custo-minimização assumem equivalência de desfechos para as intervenções comparadas, e, na presente demanda, não há estudos de comparação direta entre secuquinumabe e agentes biológicos anti-TNF atualmente disponíveis no SUS. Já no estudo de comparação indireta apresentado, que apontou semelhança de eficácia entre secuquinumabe 150 mg e os agentes anti-TNF para o tratamento da AP, foram identificadas limitações metodológicas importantes que implicam na baixa qualidade do estudo e reduzem a confiança nas estimativas apresentadas.

Na análise de impacto orçamentário, o demandante considerou a utilização do secuquinumabe 150 mg na primeira etapa de terapia biológica, como alternativa aos agentes anti-TNF, assumindo, para o cenário de referência, a utilização de agentes anti-TNF e secuquinumabe 300 mg após falha de pelo menos um agente anti-TNF, conforme atualmente



recomendado. Foi considerada uma taxa de difusão de secuquinumabe 150 mg de 21% a cada ano, de forma fixa, e não gradual ao longo de cinco anos. Apesar de relatar que os dados dos pacientes foram retirados do DATASUS, não foram descritos os CIDs utilizados, o que gerou dúvidas no momento em que a SE da Conitec reproduziu o processo. A quantidade de pacientes virgens de anti-TNF e o tamanho da população elegível nos cinco anos após a ampliação de uso, estimadas pelo demandante, podem estar superestimadas pela forma com que foram calculadas, imputando mais incertezas ao modelo. Dessa forma, essas limitações devem ser ponderadas ao considerar a potencial economia de aproximadamente R\$ 35 milhões ao longo de cinco anos, estimada com a ampliação de uso do secuquinumabe 150 mg, apresentada pelo demandante na análise de impacto orçamentário.

As experiências internacionais de agências de ATS no mundo demonstram que estas se posicionaram de maneira favorável à utilização do secuquinumabe. Além disso, NICE restringiu seu uso a pacientes que tiveram falha terapêutica com anti-TNF, e o CADTH determinou que o custo anual do tratamento com secuquinumabe deve ser igual ou inferior ao tratamento com MMCD-b de menor custo. Em relação ao horizonte tecnológico, alguns medicamentos com potencial para o tratamento da AP já possuem registro na Anvisa (apremilaste, ixekizumabe e tofacitinibe), e em fase 3 estão bimequizumabe, guselcumabe, risanquizumabe e tildraquizumabe que ainda não possuem registro na Anvisa, EMA e FDA. Sobre os estudos em andamento, um ECR de fase 3 com resultados previstos para 2020, o EXCEED 1, se propõe a comparar a eficácia e segurança de secuquinumabe 300 mg com adalimumabe 40 mg, em pacientes com AP ativa virgens de anti-TNF ou anti-TNF-IR (77).

Por fim, as evidências demonstram que secuquinumabe 150 mg é eficaz e seguro contra placebo. Os resultados da revisão sistemática de comparação indireta apontaram que não há diferença de eficácia entre secuquinumabe 150 mg e os agentes biológicos anti-TNF atualmente disponíveis no SUS, para o tratamento da AP (infliximabe, golimumabe, etanercepte e adalimumabe). Adicionalmente, não foi avaliada a segurança comparativa nos estudos disponíveis. Ressalta-se ainda que foram identificadas limitações metodológicas importantes que implicam na baixa qualidade dos estudos, os quais reduzem a confiança nas estimativas apresentadas. Desse modo, as evidências sobre a utilização de secuquinumabe 150 mg em pacientes sem tratamento prévio com anti-TNF, frente aos demais medicamentos biológicos disponíveis no SUS mostraram-se limitadas.



12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 80ª reunião ordinária, no dia 08 de agosto de 2019, recomendou a ampliação de uso no SUS de secuquimumabe (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, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, e mediante negociação de preço e reavaliação diante de novas evidências.

Considerou-se que a partir das evidências disponíveis, que demonstraram que não há diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos biológicos para o tratamento de Artrite Psoriásica em pacientes virgens de anti-TNF, secuquimumabe 150 mg teria eficácia semelhante aos anti-TNF no tratamento de pacientes na primeira etapa de biológicos da AP. Além disso, verificou-se uma importante economia estimada com a ampliação de uso da tecnologia no SUS. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 53 foi realizada entre os dias 30/08/2019 e 18/09/2019. Foram recebidas 1129 contribuições, sendo 216 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 913 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o



medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 216 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 91 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conterem informação alguma (em branco). Os comentários que trataram apenas de experiência ou opinião, sem argumentação técnico-científica, não foram considerados nesta seção, já que as contribuições de experiência ou opinião devem ser recebidas por meio de formulário próprio para serem analisadas.

Perfil dos participantes

A maioria das contribuições de pessoa física foram enviadas por profissionais de saúde (n=193; 89,4%). A empresa fabricante do medicamento, outra empresa e duas sociedades médicas também contribuíram. Conseqüentemente, boa parte dos participantes se apresentaram como profissionais de saúde e sociedades médicas (n= 195; 91,1%), seguida de interessados no tema (n=12; 5,6%) e representantes de pacientes (n=7; 3,3%).

Tabela 6 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 53, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	212 (98,1)
Paciente	2 (0,9)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	5 (2,3)
Profissional de saúde	193 (89,4)
Interessado no tema	12 (5,6)
Pessoa jurídica	4 (1,9)
Empresa	1 (0,5)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0,5)
Sociedade médica	2 (0,9)



Tabela 7 – Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 53, por meio do formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	125 (59)
Masculino	87 (41)
Cor ou Etnia	
Amarelo	5 (2,4)
Branco	162 (76,4)
Indígena	0 (0)
Pardo	42 (19,8)
Preto	3 (1,4)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (0,5)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	80 (37,7)
40 a 59 anos	86 (40,6)
60 anos ou mais	45 (21,2)
Regiões brasileiras	
Norte	6 (2,8)
Nordeste	35 (16,2)
Sul	36 (16,7)
Sudeste	110 (50,9)
Centro-oeste	29 (13,4)

Evidências Clínicas

Dentre as contribuições, foram identificadas 52 alusivas às evidências clínicas sobre artrite psoriásica. Foram uma contribuição parcialmente contrária, 44 totalmente favoráveis e 7 parcialmente favoráveis à recomendação inicial da Conitec. Foram analisadas as oito contribuições que apresentaram argumentação técnico-científica. Dessas contribuições, uma foi parcialmente contrária, quatro foram totalmente favoráveis e três foram parcialmente favoráveis à recomendação inicial. Fora as contribuições que anexaram estudos já considerados neste relatório ou que se basearam em artigos referentes a outras doenças que não a AP, reforçou-se que secuquinumabe apresenta uma eficácia semelhante aos demais biológicos anti-TNF disponíveis no SUS, para AP, e foram acrescentadas outras informações sobre a segurança do medicamento, como segue abaixo:

“acreditamos que a incorporação de SEK (secuquinumabe) 150mg trará benefícios para o tratamento dos pacientes com artrite psoriásica (APs) na



primeira etapa de terapia biológica com eficácia comprovada e perfil de segurança adequado (especialmente com em relação à menor chance de reativação da tuberculose latente, endêmica em nosso país, e menor incidência de infecções oportunistas) em pacientes com que apresentaram falha aos anti-inflamatórios não esteroidais, medicamentos modificadores do curso de doença sintéticos como menor custo mensal e comodidade posológica (aplicações a cada 4 semanas para CZP [certolizumabe] e SEK [secuquinumabe], após a fase de indução), garantindo maior adesão.”
(Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia)

“Diferentemente dos agentes anti-TNFs, com o secuquinumabe não foi observado nenhum caso de reativação de tuberculose latente nos estudos pivotais. Em relação ao efeito paradoxal de desenvolvimento de doença inflamatória intestinal (doença de Crohn) ou uveíte, o secuquinumabe demonstra comportamento semelhante ao dos agentes anti-TNF”. (Sociedade Paranaense de Reumatologia)

Ademais, a Novartis argumentou em sua contribuição que a publicação que avaliou MDA em pacientes no uso de secuquinumabe foi excluída pela SE da Conitec, como pode ser observado abaixo:

“Importante mencionar que o estudo que aborda o desfecho taxa de resposta MDA para o secuquinumabe é o estudo de Coates e colaboradores (2018), incluído na revisão sistemática apresentada pela Novartis que, no entanto, foi excluído na revisão sistemática da CONITEC”. (Novartis Biociencias S.A – empresa demandante)

Porém, este artigo, um *brief report*, não foi considerado neste relatório por não se tratar de um estudo completo e, conseqüentemente, não atender aos critérios de inclusão da revisão sistemática conduzida pela SE da Conitec.

Avaliação Econômica

Houve 17 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, sendo uma parcialmente contrária à recomendação inicial da Conitec, 13 totalmente favoráveis e três parcialmente favoráveis. Foram analisadas as contribuições que apresentaram argumentação técnico-científica. Ambas foram parcialmente favoráveis à recomendação inicial e se basearam,



principalmente, no fato do custo anual com secuquinumabe 150 mg ser inferior aos demais medicamentos para AP, no SUS, o que o favoreceu na análise de custo-minimização.

“A análise de custo-minimização apresentada no pedido de incorporação de secuquinumabe, como primeira etapa de terapia biológica, sugere que secuquinumabe na dose de 150 mg é mais barato e, portanto, uma alternativa poupadora de recursos em comparação com os medicamentos anti-TNF, disponíveis no SUS, em todos os cenários propostos. Tomando-se como base apenas a dose de manutenção (a partir do segundo ano de tratamento), a economia gerada por ano por paciente pode variar de 34% (vs. adalimumabe) a 64% (vs. infliximabe).” (Novartis Biocências S.A – empresa demandante)

Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas nove contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, sendo uma parcialmente contrária à recomendação inicial da Conitec, seis totalmente favoráveis e duas parcialmente favoráveis. Foram analisadas as duas contribuições que apresentaram argumentação técnico-científica, sendo uma parcialmente contrária à recomendação inicial e uma parcialmente favorável. Em sua contribuição, a Novartis informou os CIDs utilizados em sua Análise de Impacto Orçamentário, que não estavam explícitos no dossiê submetido (31):

“Informamos que os CID10 coletados no banco de dados do DATASUS e utilizados para a elaboração do impacto orçamentário foram: M070 (artropatia psoriásica interfalangiana distal) e M073 (outras artropatias psoriásicas). Aproveitamos para informar que os primeiros pacientes no CID M072 (espondilite psoriásica) foram inseridos somente em janeiro/2019, portanto esse CID não foi utilizado na análise, uma vez que os dados do DATASUS utilizados são referentes a novembro/2018”. (Novartis Biocências S.A – empresa demandante)

A AbbVie pontuou que nas análises econômicas apresentadas não foi considerada proporção alguma de pacientes utilizando a dose de 300 mg de secuquinumabe, que é recomendada na presença de psoríase em placas moderada a grave concomitante. Assim, apresentou uma análise de sensibilidade, adotando os parâmetros usados no relatório, para variar a proporção de pacientes utilizando secuquinumabe 300 mg, na qual verificou que caso essa proporção ultrapasse 21%, na verdade haverá um impacto orçamentário incremental, ao



invés da economia estimada. Além disso, foi discutido que atualmente já existem pacientes utilizando secuquinumabe no SUS, como pode ser verificado em trecho da contribuição:

“Adicionalmente, em uma análise que realizamos no DATASUS, de fevereiro até junho de 2019, foram encontrados 94 pacientes com atriite psoriásica em uso de Secuquinumabe na primeira linha de tratamento biológico, apesar de atualmente este medicamento estar incluído apenas para o tratamento de segunda linha de biológicos, na dosagem de 300 mg, de acordo com o PCDT vigente. (...) Assim, dos 76 pacientes analisados, aproximadamente 16% se encontram em uso da dosagem de 150 mg e 84% estão em uso da dosagem de 300 mg”. (AbbVie Farmacêutica Ltda.)

A SE da Conitec esclarece que a taxa de utilização de secuquinumabe 150 mg assumida pelo demandante foi de 21%, enquanto que para a dose de 300 mg, nos casos de psoríase moderada a grave concomitante, a taxa foi de 9%, para o tratamento de AP na primeira etapa de MMCD-b. Apesar do demandante não deixar isso claro em seu dossiê (31), no qual informou apenas a proporção de 30% (21% e 9%) dos pacientes utilizando ambas as doses, é possível se verificar essas taxas na planilha de cálculos apresentada na submissão da proposta. Desse modo, o impacto orçamentário demonstrado na Tabela 5 considera secuquinumabe na dose de 300 mg sendo utilizado pelos pacientes com psoríase moderada a grave concomitante, o que corresponde a 9% dos pacientes.

Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Houve 109 contribuições sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo duas totalmente contrárias, três parcialmente contrárias, 93 totalmente favoráveis e 11 parcialmente favoráveis. Foram analisadas as três contribuições que continham argumentação técnico-científica na exposição de suas posições em relação à recomendação preliminar da Conitec. Além de concordarem com a recomendação inicial, a Sociedade Paranaense de Reumatologia e a Novartis (empresa demandante) consideraram necessária a disponibilização da dose de 300 mg de secuquinumabe para os pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante, na primeira etapa de MMCD-b.

Ao discordar parcialmente da recomendação, a AbbVie novamente pontuou que não foram considerados na análise realizada os pacientes com psoríase em placas concomitante, que utilizariam a dose de 300 mg de secuquinumabe, e que caso a proporção desses pacientes fosse muito superior, na verdade haveria um impacto orçamentário incremental. Abaixo segue trecho da contribuição recebida:



“Diante do exposto, acreditamos que Secuquinumabe pode ser considerada uma opção para pacientes com artrite psoriásica em primeira linha de tratamento com medicamentos biológicos, pois comprovou eficácia semelhante aos anti-TNF. No entanto, se a decisão irá se basear apenas em custo de tratamento, a análise deve considerar a dosagem dobrada que é indicada para alguns casos, de forma a deliberar uma recomendação final ciente do impacto orçamentário real que a ampliação de uso de Secuquinumabe trará ao Ministério da Saúde, ou estabelecer mecanismos de controle para que a economia proposta no relatório seja de fato atingida”.
(AbbVie Farmacêutica Ltda.)

Contribuições além dos aspectos citados

Foram recebidas 16 contribuições que visaram abordar aspectos além daqueles citados anteriormente. Destas contribuições, 15 foram totalmente favoráveis e uma foi parcialmente favorável à recomendação inicial da Conitec. Contudo, nenhuma destas discutiu pontos realmente diferentes dos tratados nos tópicos anteriores. Além disso, somente a Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia apresentou argumentação técnico-científica em documento anexado, que tratou principalmente de aspectos clínicos, e por isso foi considerada no tópico de “Evidências Clínicas”.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 913 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 176 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

Das pessoas físicas que contribuíram, 74% (n=676) eram pacientes, seguidos de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n=127; 13,9%); interessados no tema (n=64; 7%); e profissionais de saúde (n=41; 4,5%). Consequentemente, 88% (n=806) dos participantes foram classificados como representações de pacientes. Além disso, uma secretaria estadual de saúde, uma sociedade médica e três grupos/associações/organizações de pacientes também contribuíram nessa Consulta Pública (Tabelas 8 e 9).



Tabela 8 – Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 53, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	908 (99,5)
Paciente	676 (74)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	127 (13,9)
Profissional de saúde	41 (4,5)
Interessado no tema	64 (7)
Pessoa jurídica	5 (0,5)
Secretaria Estadual de Saúde	1 (0,1)
Sociedade médica	1 (0,1)
Grupos/associação/organização de pacientes	3 (0,3)

Tabela 9 – Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 53, por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	536 (59)
Masculino	372 (41)
Cor ou Etnia	
Amarelo	19 (2,1)
Branco	641 (70,6)
Indígena	2 (0,2)
Pardo	214 (23,6)
Preto	32 (3,5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (0,1)
18 a 24 anos	42 (4,6)
25 a 39 anos	267 (29,4)
40 a 59 anos	439 (48,3)
60 anos ou mais	159 (17,5)
Regiões brasileiras	
Norte	22 (2,4)
Nordeste	128 (14)
Sul	216 (23,7)
Sudeste	507 (55,5)
Centro-oeste	40 (4,4)

Experiência com a tecnologia

Foram recebidas 557 contribuições sobre experiência com a tecnologia avaliada, o secuquinumabe. No entanto, somente 437 contribuições foram consideradas por realmente se referirem ao secuquinumabe, citando seu princípio ativo ou nome comercial.



Experiência como paciente

Em relação aos pacientes que relataram experiência com secuquinumabe, foram recebidas 388 contribuições. Os pontos positivos mais levantados se relacionaram à eficácia do medicamento, se destacando as melhoras cutânea e articular, além da redução de dores e ganho de qualidade de vida, relatado por alguns pacientes. Em boa parte das contribuições, os participantes declararam não terem observado efeitos negativos com o medicamento, contudo a maioria dos pacientes que os descreveram pontuaram que secuquinumabe levou à baixa da imunidade. Exemplos desses relatos podem ser acompanhados a seguir:

Efeitos positivos

“Melhora significativa das dores nas articulações e melhora enorme nas feridas pelo corpo causada pela psoríase”.

“Estava com uma crise agressiva da doença, usei outros medicamentos sem sucesso, tive ótimos resultados com este e sem efeitos colaterais”.

“Redução da dor, dos sintomas e melhora na qualidade de vida que já não alcançava com tratamentos mais antigos”.

Efeitos negativos

“Baixa de imunidade, estou com uma tosse a mais de quatro meses, e agora depois de fazer RX e TC de tórax ficou comprovado que estou com alguns problemas no pulmão. Já tive uma infecção muito grande no dedão do pé direito”.

Experiência como cuidador ou responsável

Nas 31 contribuições de experiência relatada por cuidador ou responsável, os efeitos positivos mais descritos foram relacionados à eficácia de secuquinumabe, observada pela melhora nas articulações e pele, além da diminuição da dor. Além disso, uma única contribuição relatou tontura como um efeito negativo no uso do medicamento, contudo, no restante dos comentários os participantes não souberam informar sobre ou não identificaram aspecto negativo algum com secuquinumabe. Algumas contribuições abaixo ilustram o que foi mais abordado:

Efeitos positivos

“Melhora de lesões de pele e dores articulares”.



“Melhora no quadro, retardando a evolução da doença e melhorando a qualidade de vida”.

Efeitos negativos

“Até agora nenhum aspecto negativo no tratamento, só positivo”.

Experiência como profissional de saúde

Os profissionais de saúde com experiência com secuquinumabe enviaram 18 contribuições, nas quais citaram principalmente a eficácia, segurança e resposta clínica rápida de secuquinumabe, como efeitos positivos. Os relatos sobre os efeitos negativos da tecnologia foram menos frequentes, porém aqueles que os descreveram elencaram o surgimento de candidíase no uso do medicamento, como principal ponto. Seguem alguns exemplos verificados:

Efeitos positivos

“Excelente controle da doença de pele e articular, medicamento seguro, prático, de excelente aceitação pelo paciente”.

Efeitos negativos

“Aparecimento eventual de Candidíase”.

Experiência com outra tecnologia

Foram recebidas 536 contribuições sobre experiência com outra tecnologia, diferente da tecnologia avaliada, o secuquinumabe. No entanto, somente 498 contribuições foram consideradas por realmente se referirem a uma ou mais tecnologias diferentes de secuquinumabe, citando seu princípio ativo ou nome comercial. Além disso, as contribuições que não especificaram a tecnologia e não descreveram efeito algum foram desconsideradas.

Experiência como paciente

Em geral, as 455 contribuições de pacientes destacaram a experiência com os MMCD-b anti-TNF, especialmente o adalimumabe. Além destes, os MMCD-s também foram bastante citados. Citações sobre corticoides e tecnologias diversas foram menos frequentes. A seguir, é possível observar como se deram algumas das contribuições recebidas:

Efeitos positivos

“Controle das lesões por algum tempo e diminuição das dores nas articulações”.



“Adalimumabe - foi bom nas primeiras doses depois ajudando em 40% ou 50% a qualidade de vida tirando um pouco das dores articulares e diminuindo as manchas”.

Efeitos negativos

“O efeito do remédio ocorreu somente nas primeiras doses depois não fez mais efeito (Adalimumabe). Não teve nem um efeito positivo (golimumabe)”.

Experiência como cuidador ou responsável

A maioria das 26 contribuições enviadas por cuidadores ou responsáveis fez menção aos MMCD-b anti-TNF, e algumas citaram MMCD-s e corticoides. As contribuições abaixo exemplificam as informações verificadas:

Efeitos positivos

“De início, o tratamento funcionava bem. A psoríase sumia rapidinho”.

Efeitos negativos

“Depois, com o passar os meses, Antes de terminar o mês para nova aplicação a psoríase já começava voltar”.

Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 17 contribuições de profissionais de saúde. Em geral, as tecnologias descritas foram os MMCD-b anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe), ustequinumabe, ixequizumabe, tofacitinibe, MMCD-s e corticoides. Abaixo seguem exemplos dos comentários feitos:

Efeitos positivos

“Toda medicação tem seu lado positivo, melhoram a pele mas nem todos respondem bem por muito tempo e por isso é importante ter opções de tratamento”.

Efeitos negativos

“Ativação de Tuberculose, infecções respiratórias, baixa imunidade, herpes simples e herpes zóster e demais infecções oportunistas com biológicos e em caso de Acicretina e metotrexato, casos de Insuficiência hepática e gastrite”.



Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 737 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo 708 totalmente favoráveis à recomendação inicial da Conitec, 22 parcialmente favoráveis, cinco totalmente contrárias e duas parcialmente contrárias. Contudo, somente 414 contribuições foram consideradas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação preliminar da Conitec.

Favoráveis

Quanto às opiniões favoráveis à recomendação inicial da Conitec, 395 foram totalmente favoráveis e 15 parcialmente favoráveis, totalizando 410 contribuições. Os pontos mais levantados pelos participantes foram: eficácia e segurança de secuquinumabe, disponibilização de mais uma opção terapêutica na primeira etapa de biológicos na AP e aumento de qualidade de vida. Algumas contribuições também citaram a dose de 300 mg. Além disso, associações de pacientes se manifestaram a favor da ampliação de uso de secuquinumabe. Alguns exemplos das contribuições podem ser vistos abaixo:

“Esse tratamento é muito importante para pacientes com artrite psoriática. Pois ela nos devolve a vida ou seja o direito de viver com melhor qualidade. Aliviando dores insuportáveis. Nos renova fisicamente”.

“O medicamento me ajudou muito no tratamento da psoríase, artrite. E sem a liberação do mesmo pelo SUS, não tenho condições financeiras de utilizá-lo”.

“É uma doença limitante, deixa o paciente com baixa produtividade, e acho que deveria ser vista com um olhar especial dos governantes”.

Contrárias

Foram recebidas quatro contribuições opinando contra a recomendação preliminar da Conitec, sendo duas totalmente contrárias e duas parcialmente contrárias. Contudo, três destas aparentaram estar equivocadas, pois nos comentários feitos os participantes se posicionaram a favor de secuquinumabe. Assim, a única contribuição contrária apresentou o seguinte relato:

“Eu tive uma séria experiência, tive uma reação paradoxal ao medicamento biológico, e no longo tratamento de recuperação fiquei muito assustada pois não tive o menor apoio da equipe que forneceu o medicamento, procurei ajuda e orientação e ninguém me atendeu mandei fotos e não obtive nenhuma resposta”.



13.3 Avaliação global das contribuições

Na apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, verificou-se que a maioria destacou a eficácia de secuquinumabe e concordou com a recomendação preliminar da Conitec. Algumas contribuições trouxeram novos elementos à análise: a necessidade da disponibilização da dose de 300 mg na primeira etapa de biológicos, para pacientes com psoríase moderada a grave concomitante, como indicado em bula; os relatos de pacientes com experiência no uso de secuquinumabe que descreveram ter tido baixa da imunidade com o uso do medicamento, inclusive aumento de infecções por candidíase; a contribuição da fabricante Abbvie na avaliação de impacto orçamentário, em relação a proporção estimada de pacientes com AP e psoríase moderada a grave concomitante, que deveriam usar secuquinumabe 300 mg, dos 9% estimados pelo demandante para 21%, com impacto orçamentário incremental, ao invés da economia proposta com a ampliação de uso de secuquinumabe. Desse modo, o plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para alterar a sua recomendação inicial sobre o tema.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros da Conitec presentes na 82ª reunião ordinária, no dia 09 de outubro de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do secuquinumabe para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica. Considerou-se que há importantes 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 etapa de biológicos da AP, levando ao dobro do custo unitário do medicamento e a impacto orçamentário incremental.

Ao verificar que não há diferença estatisticamente significativa entre secuquinumabe e os MMCD-b anti-TNF disponíveis no SUS para o tratamento da AP, o plenário da Conitec considerou anteriormente que a ampliação de uso de secuquinumabe deveria, ao menos, apresentar uma equiparação de custos de tratamento, em relação aos anti-TNF. Contudo, a possibilidade de impacto incremental por conta da utilização da dose de 300 mg acima do estimado, sem a demonstração de benefícios clínicos adicionais aos tratamentos atualmente ofertados aos pacientes com AP, alterou o entendimento dos membros da Conitec sobre o tema, visando não comprometer a sustentabilidade do SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 475/20.



15. DECISÃO

PORTARIA Nº 52, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2019

Torna pública a decisão de não incorporar o secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Ref.: 25000.040428/2019-34, 0012047556.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não incorporar o secuquinumabe para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO



16. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Psoriaca [Internet]. Comissão Nacional da Avaliação de Tecnologias – CONITEC. 24 DE OUTUBRO DE 2018 [cited 2019 Jun 18]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_conjunta_PCDT_Artrite_Psoriaca.pdf
2. Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaçi D, Krueger GG, Walsh J, et al. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):772–86.
3. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis [Internet]. Vol. 41, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2015. p. 643–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.006>
4. Goldenstein-Schainberg C, Favarato MHS, Ranza R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica [Internet]. Vol. 52, *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012. p. 98–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042012000100010>
5. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):19–27.
6. D’Angiolella LS, Cortesi PA, Lafranconi A, Micale M, Mangano S, Cesana G, et al. Cost and Cost Effectiveness of Treatments for Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review [Internet]. Vol. 36, *Pharmacoeconomics*. 2018. p. 567–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-018-0618-5>
7. Liu J-T. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment [Internet]. Vol. 5, *World Journal of Orthopedics*. 2014. p. 537. Available from: <http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v5.i4.537>
8. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis [Internet]. Vol. 41, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2015. p. 545–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.001>
9. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of Spondyloarthritis in Brazil [Internet]. Vol. 341, *The American Journal of the Medical Sciences*. 2011. p. 287–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/maj.0b013e31820f8caf>
10. Terenzi R, Monti S, Tesei G, Carli L. One year in review 2017: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jan;36(1):1–14.
11. Silva AF da, da Silva AF, Matos AN, Lima ÁMS, Lima EF, Gaspar AP, et al. Valor diagnóstico do anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico na artrite reumatóide [Internet]. Vol. 46, *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2006. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042006000300003>
12. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2095–6.
13. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis [Internet]. Vol. 52, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005. p. 1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2004.06.013>



14. Carneiro S, Azevedo VF, Glioli RB, Ranza R, Gonçalves CR, Keiserman M, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica [Internet]. Vol. 53, Revista Brasileira de Reumatologia. 2013. p. 227–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042013000300002>
15. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study [Internet]. Vol. 54, Arthritis & Rheumatism. 2006. p. 2665–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21972>
16. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHUGH J, et al. The CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) Criteria – A Retrospective Feasibility, Sensitivity, and Specificity Study: Table 1 [Internet]. Vol. 39, The Journal of Rheumatology. 2012. p. 154–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110845>
17. Lubrano E. The Assessment of Disease Activity in Psoriatic Arthritis: MDA, VLDA, DAPSA, or Something Else? [Internet]. Vol. 46, The Journal of Rheumatology. 2019. p. 663–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.181313>
18. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, Lubrano E, de Miguel E, Østergaard M, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2018 Jan;45(1):6–13.
19. Littlewood S, MacPhie E. 247. Evaluation of a Psoriatic Arthritis Response Criteria Standardization Training Session for Clinicians [Internet]. Vol. 53, Rheumatology. 2014. p. i152–i152. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu121.003>
20. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score [Internet]. Vol. 75, Annals of the Rheumatic Diseases. 2016. p. 811–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207507>
21. Coates LC, FitzGerald O, Mease PJ, Gladman DD, Strand V, Goel N, et al. Development of a Disease Activity and Responder Index for Psoriatic Arthritis — Report of the Psoriatic Arthritis Module at OMERACT 11 [Internet]. Vol. 41, The Journal of Rheumatology. 2014. p. 782–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.131250>
22. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993 Jun;36(6):729–40.
23. Smolen JS. The work of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Br J Rheumatol*. 1992 Apr;31(4):219–20.
24. Smolen JS, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep;33(5 Suppl 93):S48–50.
25. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic



- Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res* . 2011 Nov;63 Suppl 11:S64–85.
26. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 May 15;59(5):686–91.
 27. Speeckaert R, van Geel N, Lambert J, Claeys L, Delanghe JR, Speeckaert MM. Secukinumab: IL-17A inhibition to treat psoriatic arthritis. *Drugs Today* . 2016 Nov;52(11):607–16.
 28. ANVISA. Bula do secuquinumabe [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 2016 [cited 2019 Jun 19]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6185072017&pIdAnexo=5824514
 29. da Economia M. Instituto Nacional de Propriedade Industrial INPI. <http://www.inpi.gov.br/pedidos-em-etapas/faca-busca>.
 30. Página 104 do Diário Oficial da União - Seção 3, número 246, de 24/12/2018 - Imprensa Nacional [Internet]. [cited 2019 Jun 26]. Available from: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=24/12/2018&jornal=530&pagina=104>
 31. Novartis Biociências S.A. Dossiê de avaliação da tecnologia de saúde - COSENTYX® (secuquinumabe). 2019.
 32. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 2019 [cited 2019 Jun 19]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
 33. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. Ministério da Saúde (MS). 2019 [cited 2019 Sep 5]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>
 34. Ministério da Economia. Painel de Preços [Internet]. Ministério da Economia. 2019 [cited 2019 Jun 19]. Available from: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>
 35. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
 36. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137–46.
 37. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol*. 2016 Sep;43(9):1713–7.



38. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1329–39.
39. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. 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* . 2017 Mar;69(3):347–55.
40. McInnes IB, Nash P, Ritchlin C, Choy EH, Kanters S, Thom H, et al. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2018 Nov;7(11):1107–23.
41. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. 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*. 2018 Jun;77(6):890–7.
42. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018 Mar 15;20(1):47.
43. Coates LC, Gladman DD, Nash P, FitzGerald O, Kavanaugh A, Kvien TK, et al. Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Dec 7;20(1):272.
44. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open*. 2018 Aug 13;4(2):e000723.
45. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Rahman P, Gottlieb AB, Kirkham B, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology* . 2017 Nov 1;56(11):1993–2003.
46. van der Heijde D, Landewé RB, Mease PJ, McInnes IB, Conaghan PG, Pricop L, et al. Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):1914–21.
47. Coates LC, Mease PJ, Gossec L, Kirkham B, Sherif B, Gaillez C, et al. Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Care Res* . 2018 Oct;70(10):1529–35.
48. Strand V, Mease P, Gossec L, Elkayam O, van den Bosch F, Zuazo J, et al. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):203–7.
49. Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, et al. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol*. 2015 Aug;14(8):821–33.



50. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4):428–38.
51. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1795–803.
52. Nash P, McInnes IB, Mease PJ, Thom H, Hunger M, Karabis A, et al. Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Rheumatol Ther*. 2018 Jun;5(1):99–122.
53. Pharmaceuticals Novartis. Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 2) [Internet]. *Clinical Trials*. 2012 [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01752634>
54. EMA. Scientific discussion [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2005 [cited 2019 Jun 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/humira-h-c-481-ii-22-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf
55. Beverly Paperiello. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients With Moderate to Severely Active Psoriatic Arthritis [Internet]. *Clinical Trials*. 2005 [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00195689>
56. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279–89.
57. Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cited 2019 Jun 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392326>
58. 24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. *ClinicalTrials*. 2016 [cited 2019 Jun 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989468>
59. Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cited 2019 Jun 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02404350>
60. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
61. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928.



62. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e. IE. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014.
63. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. [cited 2019 Jul 15]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
64. Ministério da Economia. Painel de Preços [Internet]. Ministério da Economia. [cited 2019 Jul 15]. Available from: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>
65. Oelke KR, Chambenoit O, Majjhoo AQ, Gray S, Higgins K, Hur P. Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: analyses from a claims database. *J Comp Eff Res*. 2019 Jun;8(8):607–21.
66. Office of the Commissioner. FDA [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [cited 2019 Jul 15]. Available from: <http://www.fda.gov>
67. NICE. Recommendations of Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE; 2017 [cited 2019 Jul 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA445/chapter/1-Recommendations>
68. CADTH. Secukinumab [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2016 [cited 2019 Jul 10]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/tracking/cdr_SR0476_Cosentyx_PsA.pdf
69. PBS. SECUKINUMAB, 150 mg/1 mL pre-filled pen, Cosentyx® , Novartis Pharmaceuticals Australia [Internet]. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). 03/2016 [cited 2019 Jul 15]. Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/secukinumab-psa-psd-march-2016.pdf>
70. SMC. Secukinumab 150mg solution for injection in pre-filled pen and pre-filled syringe (Cosentyx®) [Internet]. Scottish Medicines Consortium (SMC). 2016 [cited 2019 Jul 15]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2294/secukinumab_cosentyx__sa_final_july_2016_for_website.pdf
71. PHARMAC. Record of the Pharmacology and Therapeutic Advisory Committee (PTAC) [Internet]. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). 02/2018 [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2018-02.pdf>
72. INFARMED. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). 2017 [cited 2019 Jul 15]. Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Publicação+de+relatório+de+avaliação+-+Cosentyx+%28secucinumab%29+-+ARTRITE+PSORIÁTICA+2017/f806f348-0e74-4b08-b8fa-afeb7762c5f9?version=1.0>
73. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [cited 2019 Jul 15]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/>
74. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Jul 15]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/>
75. Analytics C. Cortellis - Clarivate Analytics [Internet]. [cited 2019 Jul 15]. Available from:



<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>

76. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cited 2019 Jul 15]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>
77. Efficacy of Secukinumab Compared to Adalimumab in Patients With Psoriatic Arthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Jul 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745080>



17. APÊNDICES

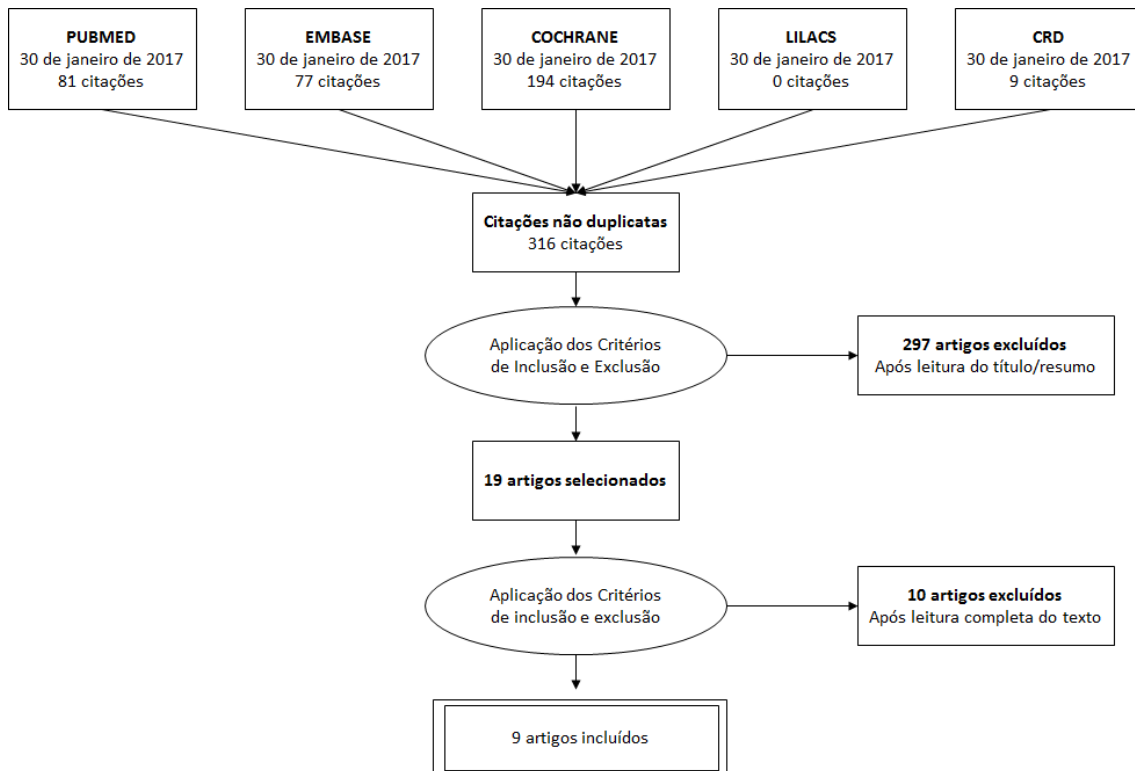
APÊNDICE 1

Base de dados	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para Revisões Sistemáticas	Filtro para ECR
PUBMED	("arthritis, psoriatic"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "psoriatic"[All Fields]) OR "psoriatic arthritis"[All Fields] OR ("psoriatic"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))	("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields])	-	-
EMBASE	('psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis')	'secukinumab'/exp OR secukinumab	([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim	[controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
COCHRANE	-	secukinumab:ti,ab,kw	-	-
LILACS	("Artrite Psoriásica" or "Arthritis, Psoriatic" or "Artritis Psoriásica" or "Psoríase Artrítica" or "Psoríase Artropática" or "Artrite Psoriática" or mh:C05.116.900.853.625.800.424 or mh:C05.550.114.145 or mh:C05.550.114.865.800.424 or mh:C17.800.859.675.175)	("secukinumab" or "secuquinumabe")	-	-
CRD	-	(secukinumab)	-	-

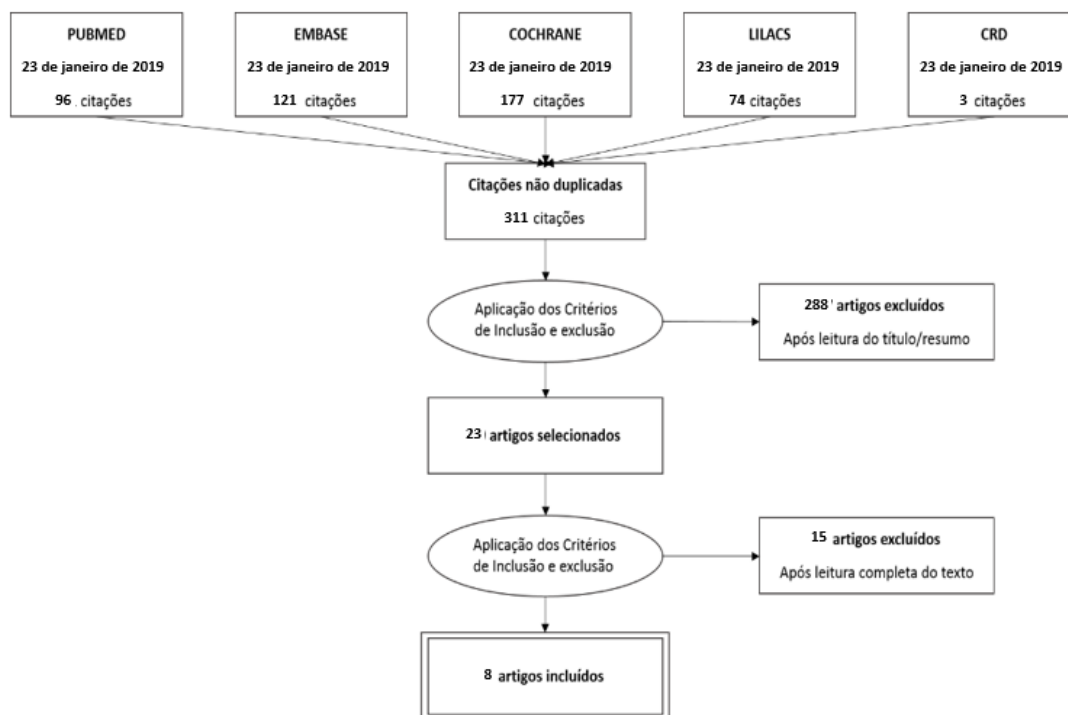


APÊNDICE 2

- **Busca realizada até 30 de janeiro de 2017:**



- **Busca realizada entre 01 de janeiro de 2017 e 23 de janeiro de 2019:**



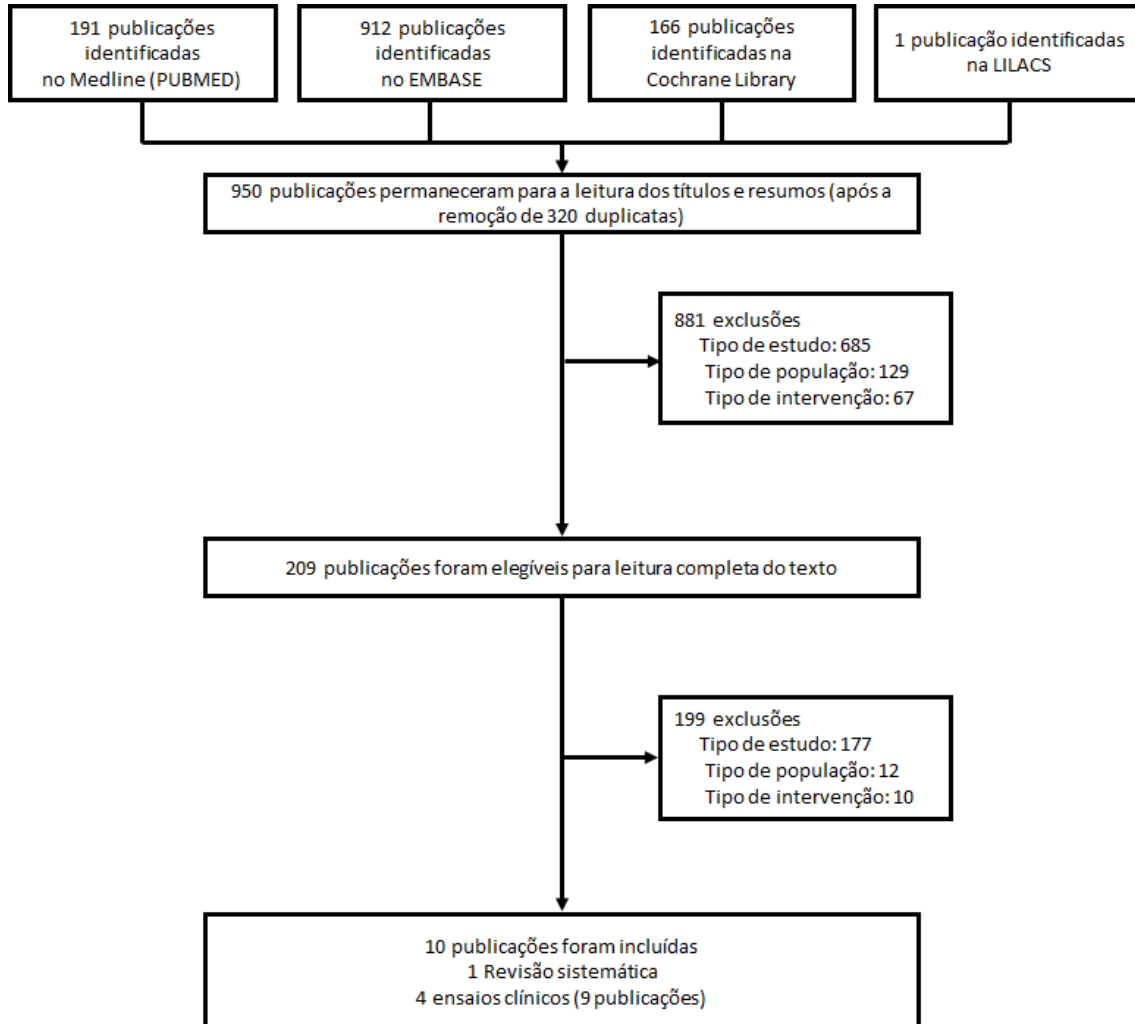


APÊNDICE 3

Base de dados	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh]) OR (arthritis, psoriatic [Text Word] OR psoriasis, arthritic[Text Word] OR arthritic psoriasis[Text Word] OR psoriatic arthritis[Text Word] OR psoriasis arthropathica[Text Word] OR psoriatic arthropathy[Text Word] OR arthropathies, psoriatic[Text Word] OR arthropathy, psoriatic[Text Word] OR psoriatic arthropathies[Text Word]))) AND (("secukinumab" [Supplementary Concept]) OR (Secukinumab OR Cosentyx OR AIN 457 OR AIN457 OR AIN-457))	191
EMBASE	#1 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis' OR 'alibert bazin disease' OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriasis' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'disease, alibert bazin' OR 'polyarthritis, psoriatic' OR 'psoriasis arthropathica' OR 'psoriasis pustulosa arthropathica' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic arthropathy' OR 'psoriatic polyarthritis' OR 'psoriatic rheumatism' OR 'psoriatic rheumatoid arthritis' OR 'rheumatoid arthritis, psoriatic' #2 'secukinumab'/exp OR 'ain 457' OR 'ain457' OR 'cosentyx' OR 'secukinumab' #3 #1 AND #2	912
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees #2 (Arthritis, Psoriatic) #3 (Arthritic Psoriasis) (Word variations have been searched) #4 (Psoriatic Arthropathies) (Word variations have been searched) #5 (Psoriatic Arthritis) (Word variations have been searched) #6 (Psoriatic Arthropathy) (Word variations have been searched) #7 (Arthropathy, Psoriatic) (Word variations have been searched) #8 (Arthropathies, Psoriatic) (Word variations have been searched) #9 (Psoriasis, Arthritic) (Word variations have been searched) #10 (Psoriasis Arthropathica) (Word variations have been searched) #11 {OR #1-#10} #12 (secukinumab) (Word variations have been searched) #13 (Cosentyx) (Word variations have been searched) #14 {OR #12-#13} #15 #11 AND #14	166
LILACS	(("ARTHRITIS, PSORIATIC") or "ARTRITIS PSORIASICA") or "ARTRITE PSORIASICA" [Palavras] and ("SECUKINUMAB") or "SECUQUINUMABE" [Palavras]	1
Total		1270



APÊNDICE 4





APÊNDICE 5

Estudos	Tipo de estudo	Desfecho	Resultado	Objetivo da análise	Processo de randomização	Desvios das intenções pretendidas	Dados ausentes dos desfechos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés geral
FUTURE1	ECR	Melhora global de 20% em relação à atividade da doença	54,5%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE1	ECR	Melhora global de 50% em relação à atividade da doença	39,9%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE1	ECR	Melhora global de 70% em relação à atividade da doença	22,4%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
FUTURE1	ECR	DAS28-CRP	-1,68	ITT	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Alto
FUTURE1	ECR	Eventos Adversos Graves	4,5%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
FUTURE2	ECR	Melhora global de 20% em relação à atividade da doença	0,58	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Melhora global de 50% em relação à atividade da doença	44,4%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Melhora global de 70% em relação à atividade da doença	0,27	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
FUTURE2	ECR	Melhora de 75% em relação ao acometimento da pele	55,6%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Melhora de 90% em relação ao acometimento da pele	38,9%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Resolução de Entesite	45,9%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Resolução da Dactilite	57,1%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	DAS28-CRP	-1,69	ITT	Baixo	Alto	Alto	Algumas preocupações	Baixo	Alto



FUTURE2	ECR	Qualidade de vida relacionada ao domínio físico	7,91	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Alto	Alto
FUTURE2	ECR	Incapacidade Funcional	-0,55	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Alto	Alto
FUTURE2	ECR	Eventos Adversos Graves	0,01	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
FUTURE3	ECR	Melhora global de 20% em relação à atividade da doença	45,7%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE3	ECR	Melhora global de 50% em relação à atividade da doença	24,5%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE3	ECR	Eventos Adversos Graves	3,6%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
FUTURE5	ECR	Melhora global de 20% em relação à atividade da doença	57,4%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE5	ECR	Melhora global de 50% em relação à atividade da doença	44,5%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE5	ECR	Melhora global de 70% em relação à atividade da doença	27,7%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
FUTURE5	ECR	Progressão Radiográfica	0,12	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE5	ECR	Eventos Adversos Graves	4,1%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo