

Secuquinumabe para o
tratamento de artrite psoriásica
em pacientes adultos com
resposta inadequada a
medicamentos modificadores
do curso da doença sintéticos ou
biológicos da classe anti-TNF

Nº 336

Janeiro/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



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 nova 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 dois fóruns: 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 e Insumos Estratégicos (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 em Saúde (DGITS/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 e Insumos Estratégicos 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, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	5
2.	A CONDIÇÃO CLÍNICA	8
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA	8
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	10
3.	A TECNOLOGIA	14
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	15
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	16
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	37
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	42
5.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	49
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	51
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
8.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	53
9.	CONSULTA PÚBLICA	53
9.1.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	54
9.2.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	56
9.3.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	57
10.	DELIBERAÇÃO FINAL	57
11.	DECISÃO	58
12.	REFERÊNCIAS	60



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: SECUQUINUMABE (COSENTYX®)

Indicação: ARTRITE PSORIÁSICA

Demandante: Novartis

Contexto: A artrite psoriásica (AP) é uma artrite inflamatória crônica, autoimune, que acomete entre 0,06 e 0,25% da população. O tratamento envolve medidas não farmacológicas e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doenças (MMCD) sintéticos e biológicos, segundo o tipo de acometimento predominate (AP periférica ou axial). Os medicamentos biológicos são indicados em caso de falha ao tratamento prévio com os AINES e MMCD sintéticos (AP periférica) ou AINES (AP axial), constituindo a última linha de tratamento da doença.

Pergunta: Secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da artrite psoriásica ativa, quando a resposta à terapia prévia com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), sintéticos ou biológicos, for inadequada?

Evidências científicas: Foram incluídos três ensaios clínicos e quatro revisões sistemáticas de comparação direta de secuquinumabe contra placebo e indireta com relação aos demais biológicos disponíveis no SUS. Comparações indiretas demonstraram eficácia equivalente entre secuquinumabe e os medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS, porém estes estudos apresentaram baixa qualidade metodológica. Dados dos ensaios clínicos randomizados FUTURE 1 e FUTURE 2 demonstraram que secuquinumabe 150 mg é eficaz em 24 semanas, comparado a placebo, para os desfechos de AP periféricos (ACR20, ACR50, ACR 70, DAS28 e entesite), de pele (PASI75, PASI 90), e para redução da progressão radiográfica. Para pacientes com falha ao anti-TNF, apenas secuquinumabe 300 mg foi mais eficaz que placebo (FUTURE II). Para pacientes com psoríase e artrite psoriásica concomitante, secuquinumabe 300 mg foi mais eficaz que placebo e que etanercepte (ERASURE e FIXTURE).

Com relação aos resultados de segurança, as taxas de eventos adversos, eventos adversos sérios e descontinuação por eventos adversos foram semelhantes entre os grupos secuquinumabe e placebo até 16 semanas de acompanhamento, porém a ocorrência de infecções ou infestações foi maior entre pacientes que receberam secuquinumabe. Ao final de 104 semanas, 84,5% dos pacientes que utilizaram secuquinumabe relataram pelo menos um evento adverso, sendo a ocorrência de infecções ou infestações os mais comuns

Avaliação econômica: A análise de custo minização sugere que secuquinumabe na dose de 150 mg é mais barato em comparação com os medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS em todos os cenários propostos. Secuquinumabe 300 mg é mais caro que adalimumabe, etanercepte e golimumabe no primeiro ano de uso e mais caro que golimumabe a partir do segundo ano. Esta análise foi sensível à redução de 10% no preço de aquisição dos medicamentos disponíveis no SUS, favorecendo os medicamentos já incorporados.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário apresentada sugere economia de até R\$ 60 milhões de reais com a incorporação de secuquinumabe em cinco anos, o que representa 4% do total gasto com AP. Entretanto, parâmetros estimados no modelo estão inadequados e podem influenciar o resultado final, tais como: baixo índice de troca entre os medicamentos biológicos; constante e elevado *market share* para o secuquinumabe; taxa de descontinuação sem troca de 0%.



Experiência Internacional: Secuquinumabe é recomendado para o tratamento de pacientes de com AP que não responderam a tratamentos convencionais por todas as agências internacionais consultadas (CADTH – Canadá, NICE – Inglaterra, SMC – Escócia e PBAC – Austrália). Adicionalmente, as recomendações da agência do Canadá explicitam que o custo anual do tratamento com secuquinumabe deve ser igual ou inferior ao tratamento com o MMCD biológico de menor custo, e a agência da Inglaterra recomenda seu uso apenas para pessoas que não responderam previamente a anti-TNF ou apresentam contra-indicação para o uso destes.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da artrite psoriásica (abatacepte, apremilaste, brodalumabe, guselkumabe, ixequizumabe, tofacitinibe e upadacitinibe). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para a AP.

Considerações finais: Não existem estudos que avaliem o secuquinumabe com outros medicamentos disponíveis pelo SUS por comparação direta. Os ensaios clínicos randomizados FUTURE 1, FUTURE 2, FIXTURE e ERASURE mostraram que secuquinumabe foi melhor do que o placebo para os desfechos de eficácia. Não houve diferenças entre secuquinumabe e placebo para a segurança. A revisão sistemática de comparação indireta relatou que secuquinumabe apresenta eficácia semelhante aos anti-TNF para o desfecho ACR 20. Secuquinumabe 150 mg possui menor custo do que as outras alternativas disponíveis no SUS. O mesmo não ocorre quando a dose de 300 mg é necessária, em casos de falha a um anti-TNF e na presença de psoríase moderada a grave.

Recomendação preliminar da CONITEC: A CONITEC, em sua 58ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de agosto de 2017, recomendou que a matéria fosse submetida à consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação no SUS do secuquinumabe 150mg para artrite psoriásica moderada a grave com falha terapêutica inicial ao AINE e/ou MMCD sintético e do secuquinumabe 300mg para pacientes com artrite psoriásica com falha terapêutica inicial ao anti-TNF ou para pacientes com psoríase e artrite psoriásica concomitante. Entretanto, a incorporação está condicionada à redução de preço do secuquinumabe 300mg ao menor preço de anti-TNF disponível no SUS, pois considerou-se que o secuquinumabe tem equivalência terapêutica com os medicamentos anti-TNF já disponíveis no SUS.

Consulta Pública: Foram recebidas 66 contribuições de experiência ou opinião e 25 contribuições de cunho técnico-científico, onde 95% e 96% concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, respectivamente. Todas as contribuições foram avaliadas quantitativamente e qualitativamente. As contribuições destacaram a importância da incorporação de mais uma opção terapêutica para o tratamento da artrite psoriásica. As contribuições científicas enviadas não apresentaram evidências adicionais sobre a eficácia, efetividade e segurança do secuquinumabe em comparação aos medicamentos disponíveis no SUS.

Deliberação final:

Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária da plenária, realizada no dia 07/12/2017, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação de secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 317/2017 (Retificado e substituído pelo Registro de deliberação nº 402/2018).



Todavia os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião ordinária do plenário do dia 05/12/2018, motivados pela necessidade de adequação do texto da deliberação final do dia 07/12/2017 e com base nas informações contidas neste relatório, a fim de refletir a deliberação, recomendaram por unanimidade a incorporação do secuquinumabe para artrite psoriásica em pacientes com doença ativa (moderada a grave) e com falha terapêutica com uso de MMCD-s e de pelo menos 01 anti-TNF, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Registro de deliberação nº 402/2018.

Decisão:

(Portaria revogada) Incorporar o secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Dada pela Portaria nº 3 de 25 de janeiro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 18, seção 1, página 123.

(Portaria vigente) Incorporar o secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos da classe anti-TNF, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS e revoga a Portaria nº 3, de 24 de janeiro de 2018. Dada pela Portaria nº 1 de 21 de janeiro de 2019, publicada no Diário Oficial da União nº 14, seção 1, página 50.



2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica

A artrite psoriásica (AP), comumente chamada de psoriásica ou psoriática, é uma artrite inflamatória crônica que afeta ligamentos, tendões, fáscias, articulações axiais e periféricas e que está associada à psoríase cutânea (BRASIL, 2014; CARNEIRO *et al.*, 2013; CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012). A psoríase cutânea é caracterizada pela presença de placas eritemato-escamosas de bordas bem definidas, que variam em número e tamanho, presentes particularmente nas superfícies extensoras de membros e do couro cabeludo (CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012). A artrite associada à psoríase foi descrita pela primeira vez em 1956 por Wright e é considerada como a manifestação extracutânea mais comum da psoríase (BARNAS & RITCHLIN, 2015, CARNEIRO *et al.*, 2013).

A AP pertence ao grupo das espondiloartropatias soronegativas que inclui também a espondilite anquilosante (EA), a artrite reativa, a síndrome de Reiter e as artropatias enteropáticas. Possuem diversas características comuns em pacientes com predisposição genética, entre elas, aspectos clínicos como dor axial inflamatória associada à artrite e entesopatias periféricas, aspectos radiológicos e aspectos laboratoriais (BOEHNCKE *et al.*, 2014; BRASIL, 2014).

Em relação à patogênese, a AP é uma doença autoimune poligênica, com alta influência hereditária, de etiologia indefinida, na qual as citocinas pró-inflamatórias relacionadas ao linfócito T desempenham papel central, incluindo a produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (caminho de sinalização do linfócito Th-1 e Th-17), de interleucina-12 (induz diferenciação de linfócito Th-1) e a produção de interleucina-17 (caminho de sinalização do linfócito Th-17; induzido por IL-23), os quais são alvos de tratamento com os medicamentos biológicos na AP (Figura 1) (HER & KAVANAUGH, 2016; BARNAS & RITCHLIN, 2015; BOEHNCKE *et al.*, 2014). Em síntese, a ocorrência da AP está ligada a uma suscetibilidade genética complexa, associada a fatores ambientais e a mecanismos imunológicos (BOEHNCKE *et al.*, 2014; BRASIL, 2014).



da doença. Um fator que ajuda a explicar a variabilidade das prevalências observadas está relacionado a diferentes formas de se classificar a doença, ou seja, a utilização da classificação internacional da doença 9 ou 10 (CID), o uso de códigos médicos ou o uso de classificações clínicas (OGDIE & WEISS, 2015).

A incidência de AP na população geral foi examinada por poucos estudos. A incidência relatada em publicações recentes varia de 3,6 a 7,2 indivíduos por 100.000 pessoas ao ano. Entretanto, as publicações entre 2001 e 2003 relataram uma faixa de incidência maior, de 0,1 a 23,1 por 100.000 pessoas (OGDIE & WEISS, 2015).

No Brasil, um estudo epidemiológico constatou que a AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente, com prevalência de 13,7% em relação às espondiloartrites. A idade média no diagnóstico foi de 39,7 anos (12,2 anos). Outros dados demonstrados foram a predominância de ocorrência no sexo masculino (59% versus 41%) e de manifestação periférica da doença (SAMPAIO-BARROS, 2011).

Embora a AP tenha uma baixa prevalência na população em geral, ela é comum entre os pacientes com psoríase. Novamente, as estimativas de prevalência variam consideravelmente, de 6% a 41%, dependendo das definições usadas (OGDIE & WEISS, 2015).

A AP causa diminuição na função ocupacional e morbidade psicossocial. Observa-se uma diminuição da qualidade de vida (QV), comprometimento funcional, incapacidade psicossocial e um aumento significativo na mortalidade em comparação com a população em geral (BOEHNCKE *et al.*, 2014; OLIVIERI *et al.*, 2012). A AP também está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II, hiperlipidemia, hipertensão, hipotireoidismo, aterosclerose, doenças gastrointestinais, respiratórias, neuropsiquiátricas e uveíte (BOEHNCKE *et al.*, 2014.; CARNEIRO *et al.*, 2013).

2.2. Tratamento recomendado

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde de 2017 estabelece o tratamento não medicamentoso e medicamentoso para a AP (BRASIL, 2017).

Como medidas não farmacológicas no tratamento de pacientes com AP estão o controle dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, o abandono do fumo e outras drogas, a suspensão do uso abusivo de álcool, bem como estímulo à prática de exercícios físicos e à perda de peso. Também sugere-se a adoção de terapia física supervisionada como tratamento (BRASIL, 2017).



O tratamento medicamentoso da AP inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Os medicamentos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde são (BRASIL, 2017):

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg.
- Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- 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.
- Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL.
- 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.

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) (BRASIL, 2017).

AP periférica

a) Devem ser implementadas medidas não medicamentosas e iniciar AINE.

b) Se a doença for persistente após um mês da instituição de AINE em dose tolerável pelo paciente, deve-se substituí-lo por outro AINE ou considerar o uso de glicocorticoide. [Nos casos de monoartrite ou oligoartrite, deve-se considerar a aplicação intra-articular de glicocorticoide (até três aplicações ao ano) como alternativa ao uso de AINE. Nos casos de poliartrite com sinovite exuberante sem resposta ou com contraindicação ao uso de AINE, deve-se considerar o uso de glicocorticoide sistêmico por via oral na menor dose e pelo menor tempo possível].

c) Se a doença for persistente após o uso de dois AINE diferentes ou de um AINE e glicocorticoide, em doses preconizadas, por três meses no total, deve-se considerar a associação ou a substituição por MMCD não biológico até a dose máxima tolerada.



Recomenda-se inicialmente a utilização de um MMCD não biológico associado a AINE por três meses, com possibilidade de associação de um segundo MMCD não biológico se a doença for persistente.

d) Se a doença for persistente mesmo com o uso de MMCD não biológicos administrados de forma isolada ou em associação, em doses máximas toleradas, por seis meses, deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa isolado ou associado. Com base nos estudos publicados, admitir-se-á a associação de metotrexato ou ciclosporina a anti-TNF-alfa.

e) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para artrite periférica, se uma ou mais articulações estiverem inflamadas, se o BASDAI for igual ou superior a 4 ou se houver três ou mais articulações doloridas, mesmo com o uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses.

f) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para entesite, se o BASDAI for igual ou superior a 4 e se houver enteses doloridas à pressão, se a avaliação pela Escala Visual Analógica (EVA) for igual ou superior a 5, mesmo com o uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses.

g) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para dactilite, se o BASDAI for igual ou superior a 4 e se houver dígitos edemaciados e doloridos difusamente (EVA igual ou superior a 5), mesmo com o uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses (BRASIL, 2017).

AP axial

a) Ao diagnóstico, se o BASDAI for inferior a 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático com AINE e implementar medidas não medicamentosas. Se o BASDAI for igual ou superior a 4, deve-se utilizar AINE.

b) Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4), mesmo com o uso de AINE por um mês, substituí-lo por outro AINE.

c) Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4) com dois AINE diferentes em doses adequadas por três meses no total, deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa.

d) Nos casos de hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica ao anti-TNF-alfa, deve-se considerar a substituição por outro anti-TNF-alfa. Se houver novamente falha do



segundo anti-TNF-alfa em dose adequada por três meses, deve-se considerar a substituição por um terceiro (BRASIL, 2017).

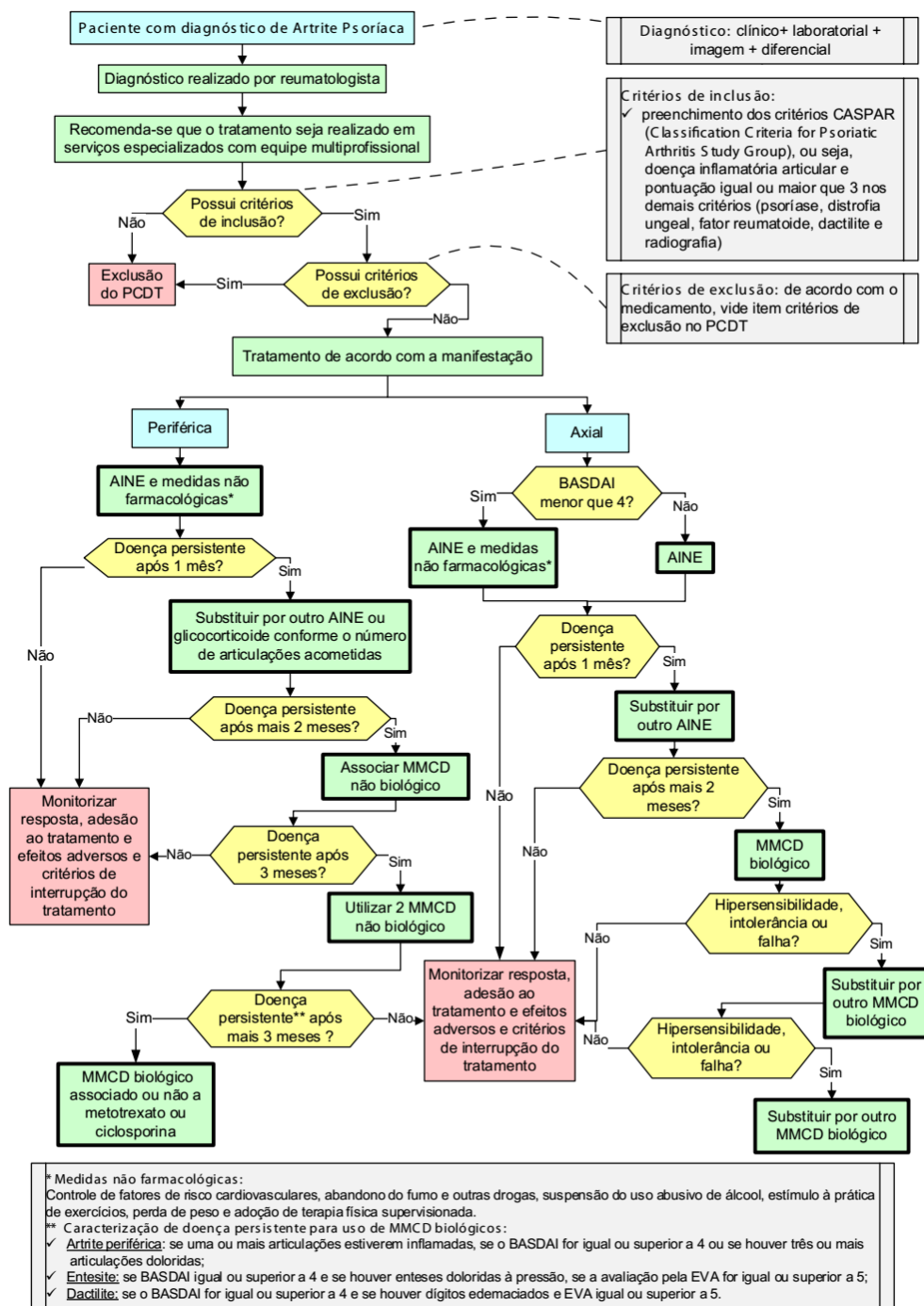


FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA A ARTRITE PSORIÁSICA
Fonte: PCDT Artrite Psoriática (BRASIL, 2017)



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Secuquinumabe

Nome comercial: COSENTYX®

Fabricante: Novartis Pharma Stein AG

Indicação aprovada na Anvisa: Indicado para o tratamento com artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior a terapia com MMCD tenha sido inadequada. Pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato.

Indicação proposta pelo demandante: Indicado para tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com MMCD, sintéticos e/ou anti-TNF, for inadequada.

Mecanismo de ação: O medicamento é um anticorpo monoclonal IgG1 humano que inibe a citocina pro-inflamatória interleucina-17A (IL-17A) e sua interação com receptores IL-17. A IL-17A é uma citocina que existe naturalmente, está envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais e desempenha um papel fundamental na patogênese da AP (BULA)

Posologia e Forma de Administração: A dose de indução recomendada para pacientes adultos é de 150 mg nas semanas 0, 1, 2 e 3 seguida por administração de manutenção mensal com início na semana 4. Pacientes com resposta inadequada a anti-TNF α ou pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante devem seguir o mesmo esquema de administração porém com a dose recomendada de 300 mg por aplicação.

Patente: Nº do pedido: BR 11 2017 003332 1 A2. Data do depósito: 08/09/2015. País: Estados Unidos. Pedido em tramitação.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) **
150 MG/ML SECUQUINUMABE SOL INJ 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML	R\$ 659,68	R\$ 2549,26

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG = PMVG 18% aprovado pela CMED e atualizado em 21/06/2017, ajustado pelo Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87%

Contraindicações: Hipersensibilidade ao secuquinumabe ou outro componente da formulação.



Precauções: O medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez (categoria de risco B) ou em pacientes com tuberculose ativa. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de secuquinumabe em pacientes com infecção crônica, histórico de infecção recorrente e doença de Chron ativa. O uso do medicamento deve ser interrompido em casos de infecções graves ou em casos de reações anafiláticas ou reações alérgicas graves. Além disso, pacientes em uso do medicamento não devem ser vacinados (MICROMEDEX, 2017).

- **Eventos adversos da classe medicamentosa:** Dentre os eventos adversos mais comuns podem ser citados diarreia (2,6 a 4,1%), nasofaringite e infecções respiratórias (2%). Reações anafiláticas e infecções são reações adversas graves que podem ocorrer em 29% dos pacientes com AP em tratamento com o medicamento (MICROMEDEX, 2017).

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Novartis

Data da solicitação: Abril/2017

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante Novartis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento secuquinumabe, para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença, visando a avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com resposta inadequada à terapia prévia com MMCD sintéticos ou biológicos
Intervenção (tecnologia)	Secuquinumabe
Comparação	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
Desfechos (Outcomes)	Não especificado, todos os desfechos disponíveis
Tipo de estudo	Meta-análise, Revisão Sistemática, Ensaio Clínico Randomizado

Pergunta: Secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da artrite psoriásica ativa, quando a resposta à terapia prévia com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), sintéticos ou biológicos, for inadequada?



4.1. Evidência Clínica

O demandante realizou uma busca até 30 de janeiro de 2017 na 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 na base de dados “Centre for Reviews and Dissemination” da Universidade de York (Inglaterra). Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Adicionalmente, foram realizadas buscas complementares no Google.

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. Foram excluídos nove artigos após leitura completa do texto (Figura 3).

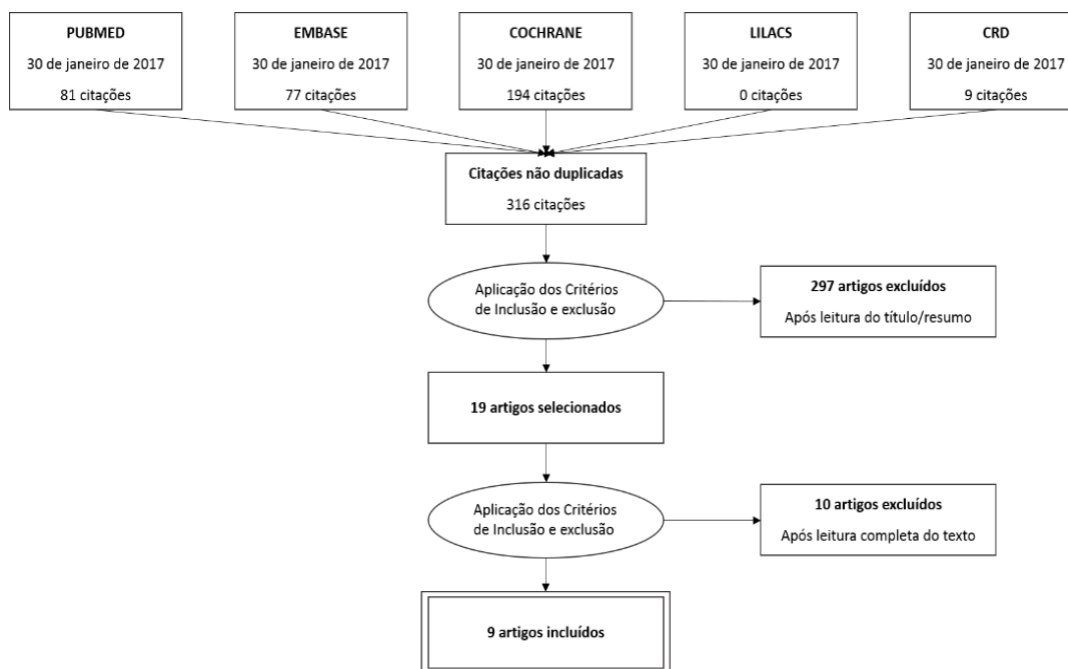


Figura 3 - Fluxograma de seleção de estudos pelo demandante

A fim de confirmar as evidências apresentadas e localizar evidências complementares sobre o tema, foi realizada uma nova busca, em 05/06/2017, com termos mais abrangentes, nas bases de dados PubMed, EMBASE, Cochrane e LILACS, baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1). A estratégia de busca encontra-se apresentada na tabela 2.



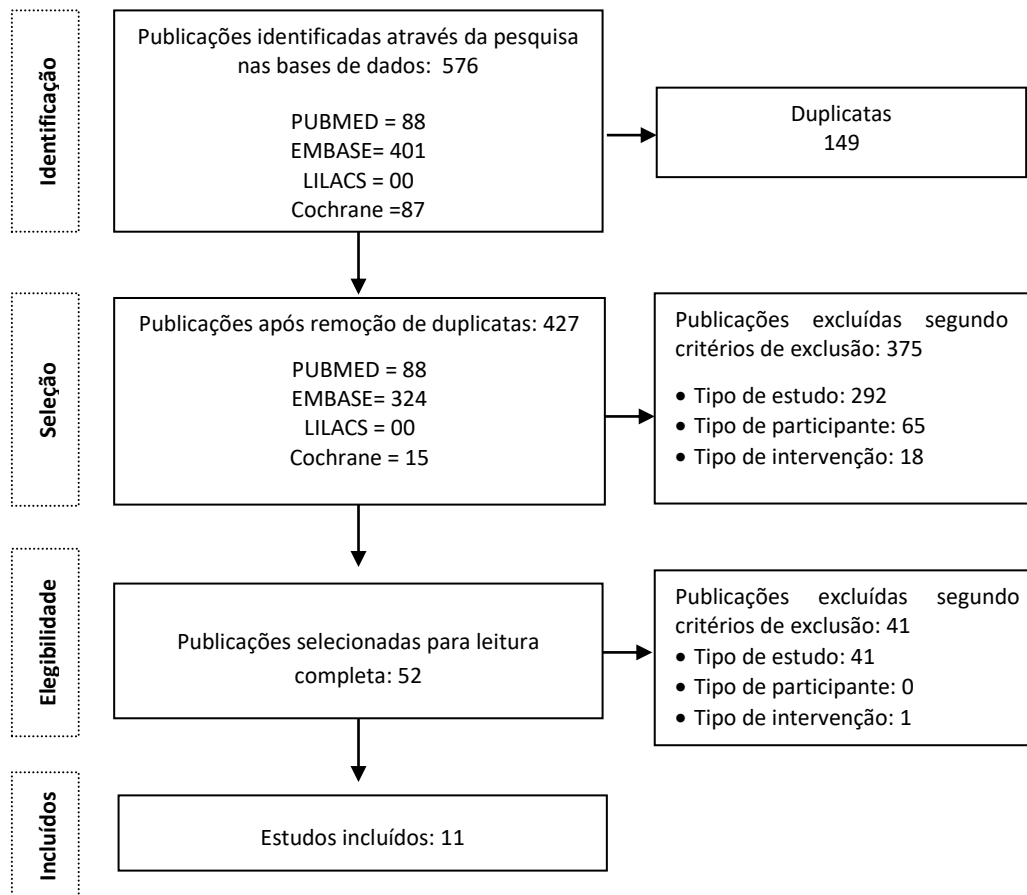
TABELA 2 - NOVA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Base de Dados	Estratégia de Busca Data = 05/06/2017	Estudos Recuperados
Medline (Pubmed)	((((((((((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh]) OR "Arthritis, Psoriatic"[Text Word]) OR "Psoriasis, Arthritic") OR Arthritic Psoriasis) OR Psoriatic Arthritis) OR Psoriasis Arthropathica) OR Psoriatic Arthropathy) OR Arthropathies, Psoriatic) OR Arthropathy, Psoriatic) OR Psoriatic Arthropathies)) AND (((((((("secukinumab"[Supplementary Concept]) OR secukinumab) OR Cosentyx) OR "AIN 457") OR "AIN457") OR "AIN-457"))	88
EMBASE	#1 'psoriatic arthritis'/exp OR 'alibert bazin disease' OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'polyarthritis, psoriatic' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic polyarthritis' #2'secukinumab'/exp OR 'ain 457' OR 'ain457' OR 'cosentyx' OR 'secukinumab' OR 'secukinumabe' #3 #1 AND #2	401
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees, #2 "Arthritis, Psoriatic" (Word variations have been searched) #3 "psoriatic arthritis" (Word variations have been searched) #4 "psoriatic arthropathy" (Word variations have been searched) #5 Arthropathies, Psoriatic (Word variations have been searched) #6 Arthropathy, Psoriatic (Word variations have been searched) #7 Psoriatic Arthropathies (Word variations have been searched) #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 / #9 secukinumab (Word variations have been searched) #10 Cosentyx (Word variations have been searched) #11 #9 or #10 #12 #8 and #11	87
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) and ("secukinumab" or "secuquinumabe")	0
Total de Estudos		576

Após a realização da busca nas bases de dados, 576 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores independentes selecionaram 52 estudos para leitura na íntegra, e para os casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 52 estudos, 10 estudos foram selecionados e incluídos (Figura 3).



Figura 3 - Fluxograma da nova seleção dos estudos.



Utilizando os critérios de inclusão descritos na sessão anterior, foram incluídos, adicionalmente, dois estudos neste relatório (Tabela 3).

Tabela 3 - Estudos incluídos no relatório

AUTORES	PUBLICAÇÃO	ANO	TIPO DE ESTUDO
KAVANAUGH ET AL.	Arthritis Care & Research	2017	ECR - FUTURE 1
KAVANAUGH ET AL.	The Journal of Rheumatology	2016	ECR - FUTURE 2
UNGPRASERT ET AL.	Clinical Rheumatology	2016	Revisão sistemática
UNGPRASERT ET AL. (2)	Seminars in Arthritis and Rheumatism	2016	Revisão sistemática
VAN DER HEIJDE ET AL.	Arthritis & Rheumatology	2016	ECR - FUTURE 1
STRAND ET AL.	Ann Rheum Dis	2016	ECR - FUTURE 1
MEASE ET AL.	The New England Journal of Medicine	2015	ECR - FUTURE 1
MCINNES ET AL.	The Lancet	2015	ECR - FUTURE 2
GOTTLIEB ET AL.	Journal of Drugs in Dermatology	2015	ECR- FIXTURE e ERASURE
RAMIRO ET AL. *	Ann Rheum Dis	2016	Revisão sistemática
KINGSLEY; SCOTT ET AL. *	PSORIASIS: TARGETS AND THERAPY	2015	Revisão sistemática

*Estudos incluídos



Descrição dos estudos incluídos

Foram incluídos onze estudos, sendo quatro revisões sistemáticas e sete publicações, incluindo quatro ensaios clínicos (FUTURE 1, FUTURE 2, FIXTURE e ERASURE) .

A. Revisões sistemáticas

Ungprasert *et al.* (2016a)

Ungprasert *et al.* (2016) realizaram uma meta-análise de comparação indireta com o objetivo de avaliar a eficácia comparativa dos agentes biológicos no tratamento da AP em pacientes que não responderam previamente ao uso de MMCDs e AINES. A estratégia de busca foi conduzida por dois revisores independentes e aplicadas às bases de dados EMBASE, MEDLINE e CENTRAL com data de novembro de 2014. Busca manual também foi realizada. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes e as discordâncias resolvidas por consenso. Foram incluídos pacientes com AP intolerantes ou não responsivos a tratamento prévio com MMCDs e ou AINES, que foram acompanhados por um período mínimo de 12 semanas e que avaliaram o ACR20 como desfecho primário ou principal.

Resultados: Um total de 12 estudos foram incluídos. A medida sumária de risco relativo para alcançar o ACR20 dos medicamentos anti-TNF antigos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) foi de 4,42 (IC 95%; 3,54 – 5,51) em comparação com placebo (meta-análise direta de sete estudos). Na meta-análise de comparação indireta, os anti-TNF antigos foram mais eficazes do que ustekinumabe, certolizumabe e apremilaste, mas não apresentaram diferença estatisticamente significativa em comparação com secuquinumabe 75 mg (RR 1,90; IC95% 0,95 - 3,78; $p = 0,07$), 150 mg (RR 1,10; IC95% 0,58 - 2,09; $p = 0,33$) e 300 mg (RR 1,21; IC95% 0,63 - 2,29; $p = 0,57$). Secuquinumabe 150 mg e 300 mg foi melhor do que ustekinumabe 45 mg, sem apresentar diferença para ustekinumabe 90 mg. Também foi superior ao apremilaste em 20 ou 30 mg. Porém não houve diferenças entre secuquinumabe e certolizumabe (Tabela 4). Individualmente, o secuquinumabe nas doses de 150 mg e 300 mg obteve resultados semelhantes aos anti-TNF antigos etanercepte, infliximabe, adalimumabe e golimumabe (Tabela 5).



Limitações:

- Ausência de estudos de comparação direta. Não foram encontrados estudos primários que realizassem comparação direta entre secuquinumabe e os anti-TNF.
- A comparação indireta pressupõe que os comparadores comuns (neste caso, placebo) são transitivos, o que significa que os grupos de comparadores são suficientemente similares em todos os ensaios. Esta suposição pode não ser sempre verdadeira se certos fatores de confusão ou modificadores de efeito se distribuírem de forma desigual nos grupos de comparações. No presente estudo, embora as principais características basais dos participantes tenham sido semelhantes nos estudos primários (grupos comparáveis), não podemos ignorar a possibilidade de distribuição desigual de modificadores de efeito (limitação intrínseca ao tipo de estudo).
- A duração da doença foi um pouco menor nos estudos de ustequinumabe e não estava disponível no estudo de secuquinumabe.

Tabela 4 – Resultados para o desfecho ACR 20 comparando anti-TNF antigo, certolizumabe, apremilaste, ustequinumabe e secuquinumabe no estudo Ungprasert *et al.* (2016)

Intervenções	ACR20		Valor p
	RR (IC95%)	Favorece	
Anti-TNF antigo x secuquinumabe 75 mg	1,90 (0,95–3,78)	NS	0,07
Anti-TNF antigo x secuquinumabe 150 mg	1,10 (0,58–2,09)	NS	0,33
Anti-TNF antigo x secuquinumabe 300 mg	1,21 (0,63–2,29)	NS	0,57
Certolizumabe x secuquinumabe 75 mg	0,86 (0,42–1,79)	NS	0,68
Certolizumabe x secuquinumabe 150 mg	0,50 (0,25–1,00)	Secuquinumabe	0,05
Certolizumabe x secuquinumabe 300 mg	0,55 (0,28–1,09)	NS	0,08
Apremilaste 20 mg x secuquinumabe 75 mg	0,57 (0,26–1,22)	NS	0,16
Apremilaste 20 mg x secuquinumabe 150 mg	0,33 (0,16–0,68)	Secuquinumabe	0,003
Apremilaste 20 mg x secuquinumabe 300 mg	0,36 (0,17–0,75)	Secuquinumabe	0,008
Apremilaste 30 mg x secuquinumabe 75 mg	0,79 (0,37–1,67)	NS	0,55
Apremilaste 30 mg x secuquinumabe 150 mg	0,46 (0,23–0,93)	Secuquinumabe	0,03
Apremilaste 30 mg x secuquinumabe 300 mg	0,50 (0,25–1,00)	Secuquinumabe	0,05
Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 75 mg	0,80 (0,40–1,61)	NS	0,53
Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 150 mg	0,47 (0,24–0,91)	Secuquinumabe	0,03
Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 300 mg	0,50 (0,26–0,98)	Secuquinumabe	0,04
Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 75 mg	0,91 (0,45–1,83)	NS	0,79
Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 150 mg	0,53 (0,28–1,02)	NS	0,06
Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 300 mg	0,58 (0,30–1,11)	NS	0,11

RR: razão de risco; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology



Tabela 5 – Resultados para o desfecho ACR 20 para anti-TNF antigo (etanercepte, infliximabe, adalimumabe e golimumabe) em comparação com certolizumabe, apremilaste, ustequinumabe e secuquinumabe no estudo Ungprasert *et al.* (2016)

Intervenções	ACR 20 RR (IC 95%)	Favorece	valor p
Etanercepte			
Etanercepte x Secuquinumabe 75 mg	1,89 (0,86 – 4,14)	NS	0,11
Etanercepte x Secuquinumabe 150 mg	1,10 (0,52 – 2,31)	NS	0,8
Etanercepte x Secuquinumabe 300 mg	1,20 (0,57 – 2,52)	NS	0,63
Infliximabe			
Infliximabe x Secuquinumabe 75 mg	2,45 (1,09 – 5,52)	Infliximabe	0,03
Infliximabe x Secuquinumabe 150 mg	1,43 (0,66 – 3,08)	NS	0,36
Infliximabe x Secuquinumabe 300 mg	1,56 (0,72 – 3,39)	NS	0,26
Adalimumabe			
Adalimumabe x Secuquinumabe 75 mg	1,42 (0,65 – 3,34)	NS	0,38
Adalimumabe x Secuquinumabe 150 mg	0,85 (0,39 – 1,86)	NS	0,68
Adalimumabe x Secuquinumabe 300 mg	0,93 (0,43 – 2,04)	NS	0,85
Golimumabe			
Golimumabe x Secuquinumabe 75 mg	2,33 (0,96 – 5,67)	NS	0,06
Golimumabe x Secuquinumabe 150 mg	1,35 (0,58 – 3,17)	NS	0,49
Golimumabe x Secuquinumabe 300 mg	1,48 (0,63 – 3,47)	NS	0,37

RR: razão de risco; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology

Ungprasert *et al.* (2016b)

Ungprasert *et al.* (2016b) realizaram uma meta-análise de comparação indireta com o objetivo de avaliar a eficácia comparativa dos agentes biológicos no tratamento da AP em pacientes que não responderam previamente ao uso de anti-TNF. A estratégia de busca foi conduzida por dois revisores independentes e aplicadas as bases de dados EMBASE, MEDLINE e CENTRAL com data final de setembro de 2015. Busca manual também foi realizada. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes e as discordâncias resolvidas por consenso. Foram incluídos pacientes com AP intolerantes ou não responsivos a tratamento prévio com anti-TNF, que seriam tratados com medicamentos biológicos não anti-TNF, que foram acompanhados por um período mínimo de 12 semanas e que avaliaram o ACR20 como desfecho primário ou principal.

Resultados: Um total de 5 estudos foram incluídos na meta-análise. Na meta-análise de comparação indireta, não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso dos medicamentos ustequinumabe (45 mg ou 90 mg), secuquinumabe (75 mg, 150 mg ou 300 mg), apremilaste (20 mg e 30 mg), abatacepte (3 mg/kg, 10 mg/kg e 30/10 mg/kg), quando comparados entre si (Tabela 6).



Limitações:

- Ausência de estudos de comparação direta. Não foram encontrados estudos primários que realizassem comparação direta entre ustekinumabe e os medicamentos não anti-TNF.
- A comparação indireta pressupõe que os comparadores comuns (neste caso, placebo) são transitivos, o que significa que os grupos de comparadores são suficientemente similares em todos os ensaios. Esta suposição pode não ser sempre verdadeira se certos fatores de confusão ou modificadores de efeito distribuírem de forma desigual nos grupos de comparações. No presente estudo, embora as principais características basais dos participantes tenham sido semelhantes nos estudos primários (grupos comparáveis), não podemos ignorar a possibilidade de distribuição desigual de modificadores de efeito (limitação intrínseca ao tipo de estudo).
- A duração da doença foi um pouco menor nos estudos de ustekinumabe e não estava disponível no estudo de secuquinumabe.
- A taxa de resposta ACR20 no grupo placebo do estudo de apremilaste foi relativamente pequena, de 5%, em comparação com aproximadamente 15% em outros estudos. Essa taxa de resposta diferente poderia simplesmente acontecer por acaso, pois o tamanho do estudo era pequeno (poucos pacientes a mais com resposta ACR20 no braço placebo aumentariam a taxa de resposta para 15%) ou poderiam indicar que alguns modificadores de efeito desconhecidos estão distribuídos de forma desigual.
- Pequeno tamanho dos estudos primários (pacientes com falha ao uso de medicamentos anti-TNF), variando de 12 a 60 participantes. É possível que essa análise não tenha poder suficiente para detectar significância estatística.



Tabela 6 - Resultados para o desfecho ACR 20 comparando os não anti-TNF (apremilaste, ustequinumabe, secuquinumabe e abatacepte) no estudo Ungprasert *et al.* (2016b)

Intervenções	ACR20 - OR (IC95%)	Favorece	Valor p
Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 75 mg	1,69 (0,43–6,56)	NS	0,45
Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 150 mg	1,17 (0,38–3,60)	NS	0,78
Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 300 mg	0,68 (0,16–2,95)	NS	0,60
Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 75 mg	1,53 (0,39–5,99)	NS	0,54
Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 150 mg	1,07 (0,34–3,29)	NS	0,91
Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 300 mg	0,62 (0,14–2,69)	NS	0,53
Apremilaste 20 mg x secuquinumabe 75 mg	4,14 (0,62–27,55)	NS	0,14
Apremilaste 20 mg x secuquinumabe 150 mg	2,87 (0,51–16,30)	NS	0,23
Apremilaste 20 mg x secuquinumabe 300 mg	1,67 (0,23–12,04)	NS	0,61
Apremilaste 30 mg x secuquinumabe 75 mg	3,70 (0,56–24,46)	NS	0,17
Apremilaste 30 mg x secuquinumabe 150 mg	2,57 (0,45–14,47)	NS	0,29
Apremilaste 30 mg x secuquinumabe 300 mg	1,49 (0,21–10,69)	NS	0,69
Secuquinumabe 75 mg x abatacepte 3 mg/kg	0,89 (0,10–7,78)	NS	0,92
Secuquinumabe 75 mg x abatacepte 10 mg/kg	0,90 (0,10–8,00)	NS	0,93
Secuquinumabe 75 mg x abatacepte 30/10 mg/kg	0,71 (0,09–5,37)	NS	0,75
Secuquinumabe 150 mg x abatacepte 3 mg/kg	1,28 (0,18–9,12)	NS	0,81
Secuquinumabe 150 mg x abatacepte 10 mg/kg	1,31 (0,17–10,06)	NS	0,80
Secuquinumabe 150 mg x abatacepte 30/10 mg/kg	1,02 (0,16–6,69)	NS	0,98
Secuquinumabe 300 mg x abatacepte 3 mg/kg	2,20 (0,26–18,54)	NS	0,47
Secuquinumabe 300 mg x abatacepte 10 mg/kg	2,25 (0,24–21,33)	NS	0,48
Secuquinumabe 300 mg x abatacepte 30/10 mg/kg	1,75 (0,21–14,30)	NS	0,60

OR: odds ratio; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology

Ramiro *et al* (2016)

Ramiro *et al* (2016) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança dos MMCD sintéticos, MMCD biológicos, glicocorticoides e AINEs no tratamento da AP. A estratégia de busca foi conduzida nas bases de dados Medline, Embase and *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Central) com data de 17 de dezembro de 2014. A seleção dos estudos foi realizada por um revisor.

Resultados: No total, foram incluídos 25 artigos e 12 resumos. A eficácia dos anti-TNF (incluindo o golimumabe e certolizumabe pegol) contra placebo foi confirmada. Dezesesseis estudos (6 artigos e 10 resumos) avaliaram 3 medicamentos com novos mecanismos de ação: ustequinumabe (UST), secuquinumabe (SEC) e apremilaste (APR). Todos foram estudos comparados com placebo e atingiram o seu ponto final primário, ACR20. Em dois estudos com SEC, ACR20 variou 54% (SEC 300 mg), 50-51% (SEC 150 mg), 29-51% (SEC 75 mg) e 15-17% (placebo). Não foram observadas mais perdas devido a eventos adversos com o uso dos medicamentos em comparação com placebo e, em geral, a segurança pareceu satisfatória.



Limitações:

- A seleção do estudo e a extração de dados foram realizadas apenas por um revisor, enquanto idealmente este trabalho deve ser realizado por duas pessoas de forma independente.
- No que diz respeito aos resultados de segurança, onde o longo prazo é de particular importância, os ensaios clínicos randomizados não são o melhor tipo de estudo para fornecer as respostas necessárias. No entanto, estudos observacionais são apenas verdadeiramente informativos quando incluem números suficientes de pacientes e o acompanhamento é de alta qualidade; como esses estudos são atualmente muito escassos na literatura de artrite psoriásica, eles não foram analisados.
- O risco de viés não pode ser avaliado para todos os estudos incluídos quando apenas o resumo estava disponível.

Uma síntese dos principais resultados foi descrita abaixo (Tabela 7).

Tabela 7 – Resultados dos principais desfechos para ustequinumabe e secuquinumabe em comparação com o placebo.

Intervenções	ACR 20 - RR		ACR 50 - RR		PASI 75 - RR	
	(IC95%)	Favorece	(IC95%)	Favorece	(IC95%)	Favorece
SEC 75mg	4,47 (0,66-30,26)	NS	3,59 (2,30-5,61)	SEC	3,75 (0,82-17,06)	NS
SEC 150mg	5,82 (1,56-21,71)	SEC	4,74 (3,08-7,29)	SEC	4,76 (1,92-11,78)	SEC
SEC 300mg	3,31 (2,04-5,36)	SEC	4,90 (2,29-10,50)	SEC	3,90 (1,90-7,08)	SEC

RR: razão de risco, SEC: secuquinumabe, NS: não significativo

Kingsley & Scott (2015)

Kingsley & Scott (2015) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados que analisaram o impacto das intervenções com MMCD sintéticos ou biológicos para o tratamento da artrite psoriásica. Foram coletados dados de ACR 20, PsARC e descontinuação do tratamento devido a toxicidade. Embora o foco principal tenha sido em estudos publicados, também foram examinados novos ensaios apresentados em forma de resumo em 2013-2014 que ainda não haviam sido publicados para evitar a omissão de informações importantes e atualizadas sobre o desenvolvimento de tratamentos.



Resultados: 28 ensaios clínicos foram incluídos com 5.177 pacientes. Quinze relataram resultados com MMCD biológicos, sendo que nove avaliaram anti-TNF, três avaliaram ustekinumabe, um avaliou abatacepte, um avaliou secuquinumabe e um brodalimumabe. Todos esses ensaios relataram respostas ACR20. No geral, estes foram positivos (razão de risco 2,98; IC 95% 2,22, 4,01). Nos nove ensaios de anti-TNF, as respostas de ACR20 ocorreram com razão de risco 3,63 (IC 95%: 2,19-6,03). Nos três estudos de ustekinumabe, eles ocorreram com razão de risco 2,06 (IC 95%: 1,64-2,59). Os outros ensaios de biológicos individuais apresentaram razões de risco variáveis; com abatacepte a razão de risco foi de 2,49 (IC 95% 1,23-5,04), com secuquinumabe a razão de risco foi de 1,50 (IC 95% 0,48-4,68) e com brodalimumabe a razão de risco foi 2,16 (IC 95% 1,31-4,13). Foram incluídos dois resumos na análise do secuquinumabe que apresentou razão de risco de 2,97 (IC 95% 2,27-3,88) para ACR 20. Já o certolizumabe apresentou uma razão de risco de 2,39 (IC 95% 1,72-3,32) com um estudo incluído. Sete desses ensaios clínicos relataram respostas para o desfecho PsARC; que também foram positivos para o tratamento - razão de risco 2,64; IC 95% 2,29, 3,05). Uma série de toxicidades ocorreram nos vários ensaios clínicos. A comparação de grupos e ensaios clínicos para a descontinuação devido a toxicidade demonstrou um pequeno excesso de toxicidade com tratamento ativo (taxa de risco 1,49; IC 95% 1,04, 2,13). A comparação dos riscos com os MMCD sintéticos contra MMCD biológicos mostrou que o excesso de risco ocorreu com os MMCD sintéticos em monoterapia (razão de risco 1,82, IC 95% 1,14-2,89, em comparação com a razão de risco 1,11, IC 95% 0,63-1,95).

Limitações:

- Pequeno número de estudos de cada medicamento, especialmente para MMCD sintéticos convencionais e para tratamento combinado.
- Muitos dos estudos anteriores são de tamanho relativamente pequeno (refletindo a raridade relativa da artrite psoriásica em comparação, por exemplo, com a artrite reumatoide) e foram realizados antes que a importância de usar medidas de resultado predeterminadas padronizadas e claras fosse totalmente recomendada.
- A qualidade dos estudos realizados mais recentemente para os medicamentos mais novos é maior que os estudos anteriores, o que facilita a comparação de diferentes tratamentos. No entanto, esses estudos são quase inteiramente



conduzidos pelo fabricante, suscitando possíveis preocupações sobre vieses e relatos seletivos.

- Muitos estudos ainda são relatados apenas em forma de resumo, o que significa que eles não foram submetidos a uma revisão completa por pares.
- As meta-análises se concentraram nos resultados locomotores, mas a artrite psoriásica é uma doença complexa com múltiplos resultados.

A seguir está descrita uma síntese dos principais resultados (Tabela 8).

Tabela 8 – Resultados para o desfecho ACR 20 dos MMCD sintéticos e biológicos em comparação com o placebo

Intervenções versus placebo	ACR20 - RR (IC95%)	Favorece	Estudos*
Sulfasalazina	1,23 (0,67–2,28)	NS	1
Ciclosporina	1,25 (0,69–2,28)	NS	1
Clazaquizumabe	1,26 (0,72–2,18)	NS	1
Leflunomida	1,81 (1,10–2,96)	Leflunomida	1
Metotrexato	1,82 (0,97–3,40)	NS	1
Ustequinumabe	2,06 (1,64–2,59)	Ustequinumabe	3
Apremilaste	2,10 (1,75–2,51)	Apremilaste	5
Brodalimumabe	2,16 (1,13–4,13)	Brodalimumabe	1
Certolizumabe	2,39 (1,72–3,32)	Certolizumabe	1
Abatacepte	2,49 (1,23–5,04)	Abatacepte	1
Secuquinumabe	2,97 (2,27–3,88)	Secuquinumabe	3
Adalimumabe	3,41 (2,10–5,54)	Adalimumabe	2
Infliximabe	3,51 (0,88–13,98)	NS	3
Etanercepte	4,15 (2,71–6,36)	Etanercepte	2
Golimumabe	5,73 (3,10–10,57)	Golimumabe	1

RR: razão de risco; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology

B. Ensaios clínicos

FUTURE 1 (Mease *et al.*, 2015; van der Heijde *et al.*, 2016; Strand *et al.*, 2016; Kavanaugh *et al.*, 2017)

O ensaio clínico randomizado, multicêntrico, fase 3, denominado FUTURE 1 (NCT01392326), avaliou a eficácia e segurança do secuquinumabe para o tratamento de AP em pacientes com falha prévia a AINEs, MMCD ou anti-TNF. Foram incluídos 606 pacientes com 18 ou mais anos de idade com diagnóstico de AP segundo os critérios CASPAR com duração da doença de pelo menos seis meses. Os pacientes poderiam ter utilizado até três anti-TNF previamente e o uso concomitante de metotrexato (≤ 25 mg / semana) e corticosteroides



orais (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) foi permitido. A randomização dos pacientes foi estratificada segundo uso prévio de anti-TNF em três grupos: placebo (n= 202), secuquinumabe 75 mg (n = 202) ou secuquinumabe 150 mg (n = 202). Ambos os grupos ativos receberam dose de ataque de 10 mg/Kg de secuquinumabe por via intravenosa nas semanas 0, 2 e 4 e, em seguida, a dose de manutenção por via subcutânea uma vez ao mês a partir da semana 8.

Na linha de base, aproximadamente 60% dos pacientes fazia uso concomitante de MMCD sintético e 30% já havia registrado falha a pelo menos um anti-TNF. Na semana 16, 123 (60,9%) participantes do grupo placebo sem resposta clínica ao ACR 20 foram novamente randomizados para receber secuquinumabe 75 ou 150 mg/mês. Na semana 24, todos os demais participantes do grupo placebo foram randomizados para um dos grupos ativos.

Os desfechos primários do estudo foram o ACR 20, a incapacidade (medida pelo HAQ-DI), e os marcadores inflamatórios de fase aguda Proteína C Reativa ou Velocidade de Hemossedimentação, na semana 24. Outros desfechos avaliados nas semanas 24 e 52 foram: ACR 50, ACR 70, PASI, DAS28-PCR, progressão radiográfica, eventos adversos (Mease *et al.*, 2015) e desfechos avaliados pelo paciente, como HAQ-DI, FACIT-F, e qualidade de vida (Strand *et al.*, 2016). No relato de van der Heije *et al.*, 2016, o desfecho de progressão radiográfica foi descrito detalhadamente, incluindo análises de sensibilidade para avaliar a robustez da imputação de dados. Desfechos de eficácia e segurança em 104 semanas de seguimento (2 anos) foram publicados por Kavanaugh *et al.*, 2017.

Resultados: Todos os resultados de eficácia avaliados até 24 semanas favorecem o uso de secuquinumabe frente ao placebo, seja na dose de 150 mg ou 75 mg uma vez ao mês, exceto para o desfecho de FACIT-F (Tabela 9). Além disso, as diferenças entre os grupos se mantiveram quando estratificadas pelo uso prévio de anti-TNF (Tabela 10).

Os resultados observados na semana 24 se mantiveram até 104 semanas de seguimento, embora sem grupo controle disponível para comparação entre grupos. A proporção de pacientes que atingiu resposta ACR 20 em 104 semanas de acompanhamento foi de 66,8% para secuquinumabe 150 mg e 58,6% para secuquinumabe 75 mg, para ACR 50 foi de 39,0% (SEC 150mg) e 29,7% (SEC 75 mg) e para ACR 70 foi de 22,4% (SEC 150 mg) e 17,6% (SEC 75 mg).

Na análise de sensibilidade publicada por van der Heije *et al.*, 2016, o secuquinumabe, em ambas as doses, obteve menor progressão radiográfica em 24 semanas que o placebo,



independentemente do método de imputação utilizado (regressão linear ou *last observation carried forward*). A progressão radiográfica permaneceu baixa para pacientes que usaram secuquimumabe entre as semanas 24 e 52, sendo de $0,23 \pm 2,41$ para secuquimumabe 150 mg e $0,20 \pm 1,00$ para secuquimumabe 75 mg. Em 104 semanas, apenas dados observados foram fornecidos, sendo a diferença entre os valores do *baseline* e a semana 104 de $1,00 \pm 4,25$ para secuquimumabe 150 mg e de $0,48 \pm 2,38$ para secuquimumabe 75 mg. Ao final de 104 semanas, aproximadamente 84% dos pacientes que receberam secuquimumabe não sofreram progressão radiográfica da doença, ou seja, tiveram progressão radiográfica menor ou igual a 0,5 pontos na escala mSHS (Sharp/van der Heijde Score modificado).

Com relação aos resultados de segurança, as taxas de eventos adversos, eventos adversos sérios e descontinuação por eventos adversos foram semelhantes entre os grupos até 16 semanas de acompanhamento, porém a ocorrência de infecções ou infestações foi maior entre pacientes que receberam secuquimumabe. Ao longo de 52 semanas, quatro pacientes nos grupos secuquimumabe tiveram acidente vascular cerebral [0,6/100 pacientes-ano (IC 95% 0,2 -1,5)] e dois tiveram infarto do miocárdio [0,3/100 pacientes-ano (IC95% 0,0-1,0)] em comparação com nenhum paciente no grupo placebo. Ao final de 104 semanas, 84,5% dos pacientes relataram pelo menos um evento adverso, sendo a ocorrência de infecções ou infestações os mais comuns (taxa de incidência de 68/100 pacientes-ano [IC95% 61,2-75,2] em ambos os grupos de secuquimumabe). Eventos adversos sérios foram observados em 11% dos pacientes no grupo secuquimumabe 150 mg e perda de acompanhamento por eventos adversos em 3,4%. Dois pacientes foram à óbito.

Limitações:

- A dose de indução de secuquimumabe é administrada via intravenosa.
- O grupo comparador é placebo, quando o comparador ideal seria algum dos medicamentos anti-TNF ou MMCD sintéticos disponíveis no mercado.
- O estudo não foi projetado para identificar uma diferença entre doses ou para avaliar diferenças na resposta de acordo com o uso prévio de anti-TNF ou uso concomitante de metotrexato.
- Interpretações desses dados são limitadas porque regras de escape não foram aplicadas após a semana 24.
- Após a semana 24 todos os indivíduos estão utilizando secuquimumabe e não há um grupo controle.



- A proporção de pacientes do grupo placebo (60,9%) que foram realocados para um dos grupos de intervenção acarretou em elevada proporção de imputação de dados para o grupo placebo nos desfechos avaliados em 24 semanas.
- Diferentes métodos utilizados para reportar a progressão radiográfica, com exclusão de pacientes com dados faltantes na avaliação do desfecho em 104 semanas.

Tabela 9 – Resultados dos principais desfechos de secuquinumabe em comparação com o placebo (FUTURE 1).

Desfecho	Secuquinumabe 150 mg (n=202)	Secuquinumabe 75 mg (n=202)	Placebo (n=202)	Favorece
16 semanas				
Eventos adversos – n (%)	131 (64,9)	122 (60,4)	118 (58,4)	NS
Evento adverso sério – n (%)	9 (4,5)	5 (2,5)	10 (5,0)	NS
Descontinuação por evento adverso – n (%)	3 (1,5)	4 (2,0)	5 (2,5)	NS
Infecções – n (%)	67 (33,2)	53 (26,2)	47 (23,3)	Placebo
24 semanas				
ACR 20 - n(%)	101 (50,0)	102 (50,5)	35 (17,3)	SEC 75 e 150mg
ACR 50 - n(%)	70 (34,7)	62 (30,7)	15 (7,4)	SEC 75 e 150 mg
ACR 70 - n(%)	38 (18,8)	34 (16,8)	4 (2,0)	SEC 75 e 150 mg
PASI 75 - n(%)*	66 (61,1)	70 (64,8)	9 (8,3)	SEC 75 e 150 mg
PASI 90 - n(%)*	49 (45,4)	53 (49,1)	4 (3,7)	SEC 75 e 150 mg
DAS28 PCR (DM ± DP)	-1,62 ± 0,08	-1,67 ± 0,09	-0,77 ± 0,12	SEC 75 e 150 mg
HAQ-DI (DM ± DP)	-0,40 ± 0,04	-0,41 ± 0,04	-0,17 ± 0,05	SEC 75 e 150 mg
FACIT – F (DM ± DP)	6,7 ± 0,7	6,0 ± 0,7	4,0 ± 0,9	SEC 150 mg
Progressão radiográfica (DM ± DP)	0,13 ± 0,09	0,02 ± 0,12	0,57 ± 0,19	SEC 75 e 150 mg

* Apenas para paciente com psoríase, logo, denominador inferior a 202; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; DAS28-PCR: escore de atividade da doença baseado na proteína C reativa; PASI: índice de severidade e área de psoríase; HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índice de incapacidade; SEC: secuquinumabe; NS: Não significativo; DM ± DP: Diferença média a partir do baseline ± desvio padrão

Tabela 10 – Resultados dos principais desfechos de secuquinumabe em comparação com o placebo estratificado para pacientes virgens de tratamento anti-TNF e previamente tratados com anti-TNF (FUTURE 1).

Desfecho	Pacientes virgens de tratamento anti-TNF		Pacientes previamente tratados com anti-TNF	
	SEC 150 mg (n=143)	Placebo (n=143)	SEC 150 mg (n=59)	Placebo (n=59)
24 semanas				
ACR 20 - n(%)	78 (54,5)	25 (17,5)*	23 (39,0)	10 (16,9)*
ACR 50 - n(%)	57 (39,9)	12 (8,4)*	13 (22,0)	3 (5,1)*
ACR 70 - n(%)	32 (22,4)	4 (2,8)*	6 (10,2)	0 (0)*
DAS 28 –PCR (DM ± DP)	-1,68 (0,09)	-0,75 (0,13)*	-1,52 (0,18)	-0,92 (0,30)*
Progressão radiográfica (DM ± DP)	0,15 (1,09)	0,57 (2,78)*	0,10 (1,39)	0,58 (1,45)*

* p<0,05 para ambas comparações entre placebo e SEC 75 e placebo e SEC 150

ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR70: pelo menos 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; PASI: índice de severidade e área de psoríase; SEC: secuquinumabe.



FUTURE 2 (McInness *et al.*, 2015; Kavanaugh *et al.*, 2016)

O ensaio clínico randomizado, multicêntrico, fase 3, denominado FUTURE 2 (NCT01752634) avaliou a eficácia e a segurança do secuquinumabe em pacientes com artrite psoriásica. Os pacientes incluídos tinham ≥ 18 anos de idade e tinham artrite psoriásica cumprindo os critérios de classificação para artrite psoriásica (CASPAR) e doença ativa, definida como ≥ 3 articulações doloridas e ≥ 3 articulações inchadas, apesar do tratamento prévio com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, MMCD ou agentes anti-TNF. Foram permitidos corticosteroides orais (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) e metotrexato (≤ 25 mg/semana) concomitantes. Os pacientes elegíveis foram randomizados (1: 1: 1: 1) para receber doses subcutâneas de secuquinumabe 300 mg, 150 mg, 75 mg ou placebo na linha de base, semanas 1, 2, 3 e 4, e a cada 4 semanas. Na semana 16, os pacientes tratados com placebo foram re-randomizados (1: 1) para receber secuquinumabe 300 mg ou 150 mg na semana 16 (se tivessem $<20\%$ de melhora em relação à linha de base nas contagens das articulações doloridas e inchadas) ou na semana 24. A randomização foi estratificada pelo uso de anti-TNF prévio, com pacientes virgens de tratamento ou previamente tratados com anti-TNF. Foram distribuídos 397 pacientes aleatoriamente para receber secuquinumabe 300 mg ($n = 100$), 150 mg ($n = 100$), 75 mg ($n = 99$) ou placebo ($n = 98$).

Resultados: Uma proporção significativamente maior de pacientes alcançou uma resposta ACR20 na semana 24 com secuquinumabe 300 mg (54 [54%] pacientes, *odds ratio versus placebo* 6,81; IC 95% 3,42-13,56; $p < 0,0001$), 150 mg (51 [51%] pacientes, 6,52; IC 95% 3,25 - 13,08; $p < 0,0001$) e 75 mg (29 [29%] pacientes; 2,32; IC 95% 1,14 – 4,73; $p = 0,0399$) *versus placebo* (15 [15%] pacientes). As taxas de resposta ACR 20 na semana 24 com secuquinumabe 300 mg, 150 mg, 75 mg e placebo foram 58,2%, 63,5%, 36,9% e 15,9% para os pacientes virgens de tratamento anti-TNF e 45,5%, 29,7 %, 14,7% e 14,3% para os pacientes que utilizaram anti-TNF previamente, respectivamente. As melhorias clínicas observadas com o secuquinumabe na semana 24 foram sustentadas ou continuaram a melhorar até a semana 52.

A incidência de eventos adversos durante o período controlado com placebo foi semelhante em todos os grupos de estudo, com exceção de uma incidência ligeiramente maior de eventos adversos graves nos grupos secuquinumabe 300 mg e 75 mg do que nos grupos de 150 mg e placebo. Até a semana 16, os eventos adversos mais comuns foram infecções do trato respiratório superior (quatro [4%], oito [8%], dez [10%] e sete [7%] com secuquinumabe



300 mg, 150 mg, 75 mg , e placebo, respectivamente) e nasofaringite (seis [6%], quatro [4%], seis [6%] e oito [8%], respectivamente). Os eventos adversos graves foram relatados por cinco (5%), um (1%) e quatro (4%) pacientes nos grupos secuquinumab 300 mg, 150 mg e 75 mg, respectivamente, em comparação com dois (2%) no grupo placebo. Não foram relatadas mortes. Não foram relatados casos de tuberculose ativa. Foram notificadas infecções por candida em 11 pacientes, todos os indivíduos estavam usando secuquinumabe. Três casos de carcinoma de células escamosas foram relatados com secuquinumabe. Um infarto do miocárdio foi registrado em um paciente com história de taquicardia sinusal, hipertensão e hiperlipidemia que recebeu secuquinumabe 75 mg.

Limitações:

- O grupo comparador é placebo, quando o comparador ideal seria algum dos medicamentos anti-TNF ou MMCD sintéticos disponíveis no mercado.
- Características na linha de base foram diferentes entre os grupos para PASI, proporção de pacientes do sexo feminino, pacientes com psoríase com pelo menos 3% da área de superfície corporal afetada e pacientes com dactilite ou entesite.
- O estudo não foi projetado para identificar uma diferença entre doses ou para avaliar diferenças na resposta de acordo com o uso prévio de anti-TNF ou uso concomitante de metotrexato.
- Interpretações desses dados são limitadas porque regras de escape não foram aplicadas após a semana 24.
- Após a semana 24 todos os indivíduos estão utilizando secuquinumabe e não há um grupo controle.
- Diferenças no uso de metotrexato concomitante entre os subgrupos para os pacientes virgens de tratamento anti-TNF e previamente tratados com anti-TNF.

A seguir está descrita uma síntese dos principais resultados para todos os pacientes (Tabela 11) e estratificado por grupo virgem de tratamento e em tratamento prévio com anti-TNF (Tabela 12).



Tabela 11 – Resultados dos principais desfechos de secuquinumabe em comparação com o placebo (FUTURE 2)

Desfechos	Secuquinumabe		
	300 mg (n=100)	150 mg (n=100)	75 mg (n=99)
ACR 20	Favorece SEC	Favorece SEC	Favorece SEC
ACR 50	Favorece SEC	NS	NS
PASI 75	Favorece SEC	Favorece SEC	NS
PASI 90	Favorece SEC	Favorece SEC	NS
DAS28 PCR	Favorece SEC	Favorece SEC	NS
HAQ-DI	Favorece SEC	NS	NS

ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; DAS28-PCR: escore de atividade da doença baseado na proteína C reativa; PASI: índice de severidade e área de psoríase; HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índice de incapacidade; SEC: secuquinumabe; NS: não significativo.

Tabela 12 – Resultados dos desfechos avaliados para secuquinumabe em comparação com placebo para pacientes virgens de tratamento anti-TNF e previamente tratados com anti-TNF (FUTURE 2)

Desfechos	Pacientes virgens de tratamento anti-TNF			Pacientes previamente tratados com anti-TNF		
	Secuquinumabe			Secuquinumabe		
	300 mg (n=67)	150 mg (n=63)	75 mg (n=65)	300 mg (n=33)	150 mg (n=37)	75 mg (n=34)
ACR 20	Favorece SEC	Favorece SEC	Favorece SEC	Favorece SEC	NS	NS
ACR 50	Favorece SEC	Favorece SEC	Favorece SEC	Favorece SEC	NS	NS
ACR 70	Favorece SEC	Favorece SEC	NS	Favorece SEC	NS	NS
PASI 75	Favorece SEC	Favorece SEC	NS	Favorece SEC	NS	NS
PASI 90	Favorece SEC	Favorece SEC	NS	NS	NS	NS
Resolução de entesite	NS	NS	NS	Favorece SEC	Favorece SEC	NS
Resolução de dactilite	Favorece SEC	Favorece SEC	NS	Favorece SEC	NS	NS
DAS 28 PCR	Favorece SEC	Favorece SEC	NS	Favorece SEC	Favorece SEC	NS
HAQ-DI	Favorece SEC	Favorece SEC	NS	Favorece SEC	NS	NS

ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR70: pelo menos 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; DAS28-PCR: escore de atividade da doença baseado na proteína C reativa; PASI: índice de severidade e área de psoríase; HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índice de incapacidade; SEC: secuquinumabe; NS: não significativo.

FIXTURE e ERASURE (Gotllieb *et al.*, 2015)

Gotllieb *et al.* (2015) avaliaram a eficácia e a segurança de secuquinumabe em pacientes com psoríase e artrite psoriásica em dois ensaios clínicos de fase 3 (FIXTURE e ERASURE). Ambos os ensaios clínicos eram multicêntricos, randomizados, duplo cegos, controlados por placebo. Cada estudo considerou quatro períodos: triagem (1-4 semanas), tratamento inicial (12 semanas), manutenção (40 semanas) e acompanhamento (8 semanas). Os indivíduos elegíveis em FIXTURE foram randomizados (1: 1: 1: 1) para secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg, etanercepte ou placebo, já os indivíduos em ERASURE foram randomizados (1: 1: 1) para secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg ou placebo. Os indivíduos do grupo placebo que não alcançaram PASI 75 na semana 12 foram re-



randomizados (1: 1) para secuquinumabe 300 mg ou 150 mg. Os dados após a semana 12 de tais indivíduos re-randomizados não foram incluídos nas análises. As avaliações de eficácia foram realizadas ao longo de cada ensaio clínico, com avaliações feitas antes da dosagem na semana 12 e no final do período de manutenção (na semana 52).

Resultados: Um total de 192 de 1306 (14,7%) indivíduos em FIXTURE e 171 de 738 indivíduos (23,2%) em ERASURE apresentaram psoríase e artrite psoriásica concomitante. Nos dois subgrupos FIXTURE e ERASURE de artrite psoriásica, o secuquinumabe 300 mg melhorou a alteração média no HAQ-DI em relação a linha de base em comparação com o placebo nas semanas 4 e 12 ($p < 0,05$), com respostas sustentadas durante a semana 52. A diferença mínima clinicamente relevante para a melhora do HAQ-DI foi atingida ou excedida no grupo secuquinumabe 300 mg na semana 12 e em todos os pontos de tempo subsequentes para ambos os subgrupos de artrite psoriásica. Respostas PASI 75 e PASI 90 na semana 12 foram alcançadas por uma maior proporção de indivíduos nos grupos de secuquinumabe em comparação com os grupos de placebo tanto em FIXTURE quanto ERASURE (todos $p < 0,0001$). Tanto para PASI 75 como para PASI 90, secuquinumabe 300 mg foi melhor do que o etanercepte ($p < 0,05$) no estudo FIXTURE. As taxas de resposta PASI 75 e PASI 90 nos grupos secuquinumabe foram sustentadas durante a semana 52. A redução da inflamação, medida pelos níveis de proteína C reativa (PCR) na semana 12, também foi observada em ambos os estudos para secuquinumabe ou etanercepte. Essas reduções foram sustentadas na semana 52.

Secuquinumabe foi bem tolerado nas populações de estudo em geral e nenhum evento adverso inesperado foi relatado. Até a semana 12 no estudo FIXTURE, 56%, 57,1%, 70,5% e 52,1% apresentaram algum evento adverso no grupo secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg, etanercepte e placebo, respectivamente. Infecção ou infestações foram relatadas por 28%, 28,6%, 38,6% e 27,1% no grupo secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg, etanercepte e placebo, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns no estudo foram nasofaringite, dor de cabeça, dor nas costas e prurido. Até a semana 12 no estudo ERASURE, 56,1%, 65,2% e 54,4% apresentaram algum eventos adverso no grupo secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg e placebo, respectivamente. Infecção ou infestações foram relatadas por 31,6% , 30,4% e 25,0% no grupo secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg e placebo. Os eventos adversos mais comuns no estudo foram nasofaringite, artralgia, dor de cabeça e infecção respiratória do trato superior.



Limitações:

- Esta é uma subanálise de dois ensaios clínicos projetados para avaliar a eficácia do secuquinumabe em psoríase em placa moderada a grave. Como resultado, as medidas da atividade de artrite psoriásica, como a melhora de 20% nos critérios do American College of Rheumatology (resposta ACR20), não foram medidas.
- Embora essas subanálises tenham sido pré-especificadas no protocolo do ensaio clínico, a randomização não foi estratificada pela presença *versus* ausência de artrite psoriásica, nem o ensaio clínico foi planejado para demonstrar um benefício significativo do tratamento.
- O grupo comparador é placebo no estudo ERASURE, quando o comparador ideal seria algum dos medicamentos anti-TNF ou MMCD sintéticos disponíveis no mercado.
- Pequeno número de pacientes em cada subgrupo.
- Após a semana 12, todos os indivíduos estão utilizando secuquinumabe e não há um grupo controle.
- A terapia concomitante não foi permitida, em contraste com a maioria dos ensaios clínicos em pacientes com artrite psoriásica, que tendem a incluir uma proporção significativa de indivíduos em terapias concomitantes, como o metotrexato, limitando, assim, a generalização dos resultados.

A seguir está descrita uma síntese dos principais resultados para os estudos FIXTURE e ERASURE.

Tabela – Resultados dos principais desfechos de secuquinumabe e etanercepte em comparação com o placebo.

Desfechos	FIXTURE				ERASURE		
	SEC 300 mg	SEC 150 mg	Etanercepte	Placebo	SEC 300 mg	SEC 150 mg	Placebo
HAQ-DI (alteração em relação a linha de base)	-0,41 Favorece SEC	-0,19 NS	-0,29 Favorece ETA	0,02 Ref	-0,35 Favorece SEC	-0,18 NS	-0,08 Ref
PASI 75 (%)	72,0 Favorece SEC	59,2 Favorece SEC	38,6 NR	2,1 Ref	68,4 Favorece SEC	69,6 Favorece SEC	4,4 Ref
PASI 90 (%)	44,0 Favorece SEC	38,8 Favorece SEC	18,2 NR	2,1 Ref	52,6 Favorece SEC	43,5 Favorece SEC	0,0 Ref

PASI: índice de severidade e área de psoríase; HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índice de incapacidade; SEC: secuquinumabe; NS: não significante; Ref: referência; NR: não relatado.



Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas - AMSTAR

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas por meio da ferramenta AMSTAR variou entre 7 e 9, com valor médio de 8 em 11, considerada moderada. O estudo de Kingsley (2015) foi o melhor avaliado pela Ferramenta AMSTAR com nove itens preenchidos, sendo de alta qualidade metodológica. Ungprasert (2016) e Ungprasert (2016b) preencheram oito critérios listados no AMSTAR e Ramiro (2016) alcançaram sete itens, avaliados como moderada qualidade metodológica.

Dos 11 elementos que o AMSTAR considera para a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas foram identificadas com mais frequência as seguintes falhas metodológicas: 1) não avaliar o viés de publicação (100%); 2) não estabelecer um protocolo prévio incluindo uma pergunta clara de investigação e os critérios de exclusão e inclusão (100%); 3) não associar adequadamente a qualidade dos estudos incluídos nas conclusões (75%). Os resultados estão registrados na tabela 13.

TABELA 13 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS - FERRAMENTA AMSTAR.

AMSTAR	Kingsley 2015	Ramiro 2016	Ungprasert 2016a	Ungprasert 2016b
1. Foi fornecido um projeto a priori?	0	0	0	0
2. Seleção estudos e extração de dados duplamente?	1	0	1	1
3. Pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	1	1	1	1
4. Situação da publicação foi critério de inclusão?	1	1	1	1
5. Fornecida uma lista de estudos (incluídos/excluídos)?	1	1	1	1
6. Fornecida as características dos estudos incluídos?	1	1	1	1
7. Qualidade científica avaliada e documentada?	1	1	1	1
8. Qualidade científica utilizada na conclusão?	1	0	0	0
9. Métodos usados foram adequados para combinar os resultados?	1	1	1	1
10. Probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	0	0	0	0
11. O conflito de interesse foi informado?	1	1	1	1
Total (11 itens)	9	7	8	8

Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados – Risco de Viés da Cochrane

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada pela ferramenta da Cochrane para risco de viés. Os ensaios clínicos randomizados FUTURE 1 e FUTURE 2 foram classificados como “Baixo risco de viés” em todos os itens (Tabela 14). Quatro relatos completos foram avaliados para o estudo FUTURE 1 (Mease *et al.*, 2015; van der Heijde *et al.*, 2016; Strand *et al.*, 2016; Kavanaugh *et al.*, 2017) e dois para o estudo FUTURE 2



(McInnes *et al.* 2015, Kavanaugh *et al.* 2016). O estudo Gottlieb *et al.* (2015) apresentou “Alto risco de viés”. Este estudo é uma publicação de resultados de um subgrupo de pacientes com AP de dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram secuquinumabe para psoríase. Para a avaliação do risco de viés do estudo, foi necessário consultar o estudo de Langley *et al.* (2014) que reporta os resultados dos ensaios clínicos FIXTURE e ERASURE.

Tabela 14 - Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados.

Itens	Estudos	FUTURE 1	FUTURE 2	Gottlieb <i>et al.</i> (2015)
Geração da sequência de Alocação		Baixo risco	Baixo risco	Alto risco
Sigilo de Alocação		Baixo risco	Baixo risco	Incerto
Cegamento dos pesquisadores e pacientes		Baixo risco	Baixo risco	Incerto
Cegamento dos avaliadores dos resultados		Baixo risco	Baixo risco	Incerto
Dados dos desfechos incompletos		Baixo risco	Baixo risco	Alto risco
Relato seletivo de desfechos		Baixo risco	Baixo risco	Alto risco
Avaliação Geral		BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	ALTO RISCO

Avaliação da qualidade da evidência - GRADE

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada de acordo com as Diretrizes Metodológicas do Sistema GRADE do Ministério da Saúde (2014). A ferramenta foi aplicada aos estudos de revisão sistemática de ensaios clínicos com meta-análises incluídos no relatório de recomendação.

Para meta-análise de comparação indireta, a ferramenta GRADE foi utilizada conforme discutido em Salanti *et al.* (2014). O GRADE foi aplicado para cada desfecho do estudo, permitindo assim a graduação da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa.

A qualidade da evidência foi considerada de baixa a moderada para os estudos que avaliaram a comparação direta de secuquinumabe contra placebo para os desfechos de ACR20, ACR50 e PASI75. O estudo de Kingsley *et al.* (2015) apresentou qualidade moderada para o desfecho ACR20. O estudo de Ramiro *et al.* (2016) apresentou qualidade baixa para os desfechos ACR20 e PASI 75 e qualidade moderada para o desfecho ACR50.

Para os estudos que conduziram comparações indiretas, a qualidade da evidência foi considerada de muito baixa a baixa. O estudo de Ungprasert *et al.* (2016A) apresentou qualidade da evidência muito baixa e Ungprasert *et al.* (2016B) apresentou qualidade baixa para os desfechos meta-analisados. Os resultados estão apresentados nas tabelas 15 a 18 no apêndice I.



4.2. Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização comparando secuquinumabe 150 mg e secuquinumabe 300 mg com os medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe, disponíveis no SUS. A perspectiva adotada foi o do financiador e o horizonte temporal foi de dois anos.

Considerando o ano calendário com duração de 48 semanas, as recomendações do PCDT atual para tratamento da artrite psoriásica, a apresentação farmacêutica de cada medicamento e seu respectivo preço de aquisição publicado no Diário Oficial da União no ano de 2016, o demandante estimou o custo anual do tratamento com cada um dos medicamentos biológicos atualmente fornecidos pelo SUS e estimou o custo do tratamento anual com o secuquinumabe nas doses de 150 e 300 mg (Tabela 19)

TABELA 19. CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO POR PACIENTE SEGUNDO O MEDICAMENTO UTILIZADO.

Medicamento	Posologia	Nº de aplicações no ano 1	Nº de aplicações a partir ano 2	Custo unitário (R\$)
Adalimumabe	40 mg, SC, a cada 2 semanas	24	24	659,68
Etanercepte	50 mg, SC, a cada semana	48	48	330,85
Infliximabe*	5 mg/kg, IV, nas semanas 0, 2, 6, e posteriormente, a cada 8 semanas	8	6	901,95
Golimumabe	50 mg, SC, uma vez ao mês	12	12	1.276,98
Secuquinumabe 150	150 mg SC nas semanas 0, 1, 2 e 3, e depois uma vez ao mês	15	12	659,68
Secuquinumabe 300	300 mg SC nas semanas 0, 1, 2 e 3, e posteriormente, uma vez ao mês	15	12	1.319,36

* A dose de infliximabe foi calculada para um indivíduo de 70 kg e sem considerar o fracionamento de doses, resultando em 4 ampolas por aplicação.

A partir destes resultados, o demandante calculou a diferença de custo anual por paciente entre secuquinumabe e as demais alternativas terapêuticas no primeiro ano de tratamento e nos anos subsequentes (Tabela 20). Para pacientes com falha a MMCD sintéticos e virgens de anti-TNF, cuja indicação é utilizar secuquinumabe na dose de 150 mg, o tratamento com este medicamento gera uma economia de R\$5.428,56 a R\$18.967,20 por paciente no primeiro ano e de R\$7.407,60 a R\$13.730,64 no segundo ano em diante. Já para pacientes com indicação de utilizar secuquinumabe na dose de 300 mg, o tratamento com este medicamento é mais barato que o tratamento com infliximabe, tanto no primeiro ano quanto nos subsequentes, e mais barato que etanercepte a partir do segundo ano. Comparado ao adalimumabe, o medicamento é mais caro no primeiro ano, porém equivalente a partir do segundo. Entretanto, é mais caro que o tratamento com golimumabe tanto no primeiro ano quanto nos anos subsequentes (Tabela 20).



Tabela 20: Custo anual do tratamento por paciente segundo o medicamento utilizado

Medicamento	Custo ano 1 (R\$)	Diferença ano 1 (R\$)		Custo a partir ano 2 (R\$)	Diferença a partir ano 2 (R\$)	
		SEC 150 mg	SEC 300 mg		SEC 150 mg	SEC 300 mg
Golimumabe	15.323,76	-5.428,56	4.466,64	15.323,76	-7.407,60	508,56
Adalimumabe	15.832,32	-5.937,12	3.958,08	15.832,32	-7.916,16	0,00
Etanercepte	15.880,80	-5.985,60	3.909,60	15.880,80	-7.964,64	-48,48
Infliximabe*	28.862,40	-18.967,20	-9.072,00	21.646,80	-13.730,64	-5.814,48
Secuquinumabe 150 mg	9.895,20	-	-	7.916,16		
Secuquinumabe 300 mg	19.790,40	-	-	15.832,32		

SEC - Secuquinumabe

Análise de Sensibilidade

O demandante realizou análise de sensibilidade determinística univariada considerando três parâmetros, a serem avaliados um por vez, enquanto os demais permaneceram constantes (Quadro 1). Os resultados foram alterados apenas no cenário de redução de custo das alternativas terapêuticas.

Quadro 1: Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade, resultados obtidos e conclusões

Parâmetro	Variação	Alteração no modelo	Resultado	Conclusão
Número de semanas no ano-calendário	De 48 semanas para 52 semanas	Neste cenário, o total de unidades farmacêuticas necessárias por paciente altera no ano 1 apenas para secuquinumabe (+1) e a partir do ano 2, altera apenas para o infliximabe (+2)	Aumento do custo no ano 1 para secuquinumabe 150 mg (R\$ 659,68) e 300 mg (R\$ 1.319,36) Aumento do custo a partir do ano 2 para infliximabe (R\$ 1.803,90)	Não altera conclusões obtidas no cenário base.
Peso corporal médio	De 70 kg para 60 Kg	Neste cenário o número de ampolas de infliximabe necessárias por aplicação altera de 4 ampolas para 3 ampolas	Redução no custo de infliximabe de R\$7.215,60 no ano 1 e de R\$5.411,70 a partir do ano 2	Não altera conclusões obtidas no cenário base.
Custo de aquisição dos comparadores	Custo das alternativas terapêuticas reduzido em 10%	Redução de 10% no custo de aquisição de medicamentos já fornecidos pelo SUS e manutenção do custo de secuquinumabe	Aumento da diferença entre tratamento proposto e alternativas terapêuticas	Secuquinumabe 300 mg representa economia de recurso apenas frente a infliximabe (-R\$ 3.649,80). Porém fica entre R\$1.539,60 e R\$2.040,94 mais caro que as demais alternativas.

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro 2, abaixo:



Quadro 2: Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Secuquinumabe 150 mg e Secuquinumabe 300 mg	Adequado
3. Comparador	Anti-TNF disponíveis no SUS (Adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe)	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com AP ativa com falha ao MMCDs ou falha ao MMCDs e anti-TNF.	Adequado
5. Desfecho	ACR20	Adequado
6. Horizonte temporal adequado	Dois anos	Adequado
7. Duração de cada ciclo	Um ano (48 semanas)	Análise de sensibilidade considerou o ciclo de 52 semanas.
8. Taxa de desconto	Não disponível	Utilizou-se o período de um ano calendário para a análise de custo-minimização por paciente tratado
9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde	Adequado
10. Modelo	Não se aplica – avaliação de custos	
11. Tipos de custos	Diretos médicos (medicamentos)	O custo com a infusão de infliximabe não foi estimado.
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose		Adequado
13. Busca por evidência		
14. Origem dos dados econômicos	Site oficial de compras do Governo. Disponível em: < http://www.comprasgovernamentais.gov.br/ >. Acessado em: 27/03/2017.	
15. Origem dos dados de efetividade	Para secuquimabe foram utilizados dados dos estudos FUTURE 1, FUTURE 2, FIXTURE e ERASURE. Para as alternativas disponíveis no SUS foram utilizados dados da revisão sistemática indireta de Ungprasert et al. (2016).	Adequado, uma vez que não existem estudos de comparação direta entre o secuquinumabe e demais MMCD biológicos disponíveis no SUS
16. Razão de custo-efetividade incremental	Apresentado somente o custo incremental por cada ano (primeiro ano [fase de indução] e a cada ano na fase de manutenção)	Adequado
17. Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada para três parâmetros: tempo, peso dos indivíduos e custo tratamento	A variação do tempo acarreta alteração na quantidade anual de medicamentos que não foi computada [adalimumabe (+2) e etanercepte (+4)].
18. Resultado das análises de sensibilidade	A conclusão é alterada apenas quando o custo das alternativas terapêuticas foi reduzido em 10% para o secuquinumabe na dose de 300 mg	



Limitações da análise de custo minimização

De acordo com as Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (2014), estudos de custo-minimização são indicados quando há forte evidência de efetividade/eficácia equivalente entre alternativas concorrentes, e apenas quando não se espera que a valoração de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afete significativamente a qualidade de vida dos usuários (BRASIL, 2014b).

Para a avaliação do secuquimumabe não foram encontrados estudos de comparação direta e a meta-análise indireta possui limitações quanto à comparabilidade dos estudos incluídos, tais como a diferença na extensão de uso de anti-TNF prévio, uso de MMCD sintéticos atual e duração da doença. Além disso, esses estudos não avaliaram comparativamente o perfil de segurança dos medicamentos biológicos, que podem comprometer o pressuposto para a avaliação de custo-minimização. Entretanto, esta é a melhor evidência disponível para embasar o modelo proposto pelo demandante.

A análise de sensibilidade variando o parâmetro de tempo (de 48 para 52 semanas) desconsiderou a alteração na quantidade de aplicações de dois medicamentos (adalimumabe e etanercepte), o que compromete a validade dos resultados apresentados.

Reanálise dos dados de custo minimização

Análise de sensibilidade

Com o objetivo de avaliar o efeito da alteração do tempo de tratamento, de 48 para 52 semanas, foi realizada uma re-análise dos dados apresentados pelo fabricante para ambas as doses de medicamento. Como pode ser observado na tabela 21, houve aumento do número de aplicações tanto no primeiro ano quanto nos subsequentes para adalimumabe (+2 em cada) e etanercepte (+4 em cada). Para o secuquimumabe houve aumento de 1 aplicação no primeiro ano e para infliximabe de 0,5 aplicações no segundo ano.



Tabela 21. Número de aplicações anual segundo o medicamento utilizado no cenário base e na análise de sensibilidade

Medicamento	Posologia	Cenário base (48 semanas)		Cenário alternativo (52 semanas)	
		Nº aplicações no ano 1	Nº aplicações a partir ano 2	Nº aplicações no ano 1	Nº aplicações a partir ano 2
Adalimumabe	40 mg, SC, a cada 2 semanas	24	24	26	26
Etanercepte	50 mg, SC, a cada semana	48	48	52	52
Infliximabe*	5 mg/kg, IV, nas semanas 0, 2, 6, e depois a cada 8 semanas	8	6	8	6,5
Golimumabe	50 mg, SC, uma vez ao mês	12	12	12	12
Secuquinumabe 150	150 mg SC nas semanas 0, 1, 2 e 3, e depois uma vez ao mês	15	12	16	12
Secuquinumabe 300	300 mg SC nas semanas 0, 1, 2 e 3, e depois uma vez ao mês	15	12	16	12

* A dose de infliximabe foi calculada para um indivíduo de 70 kg e sem considerar o fracionamento de doses, resultando em 4 ampolas por aplicação.

A partir destas modificações o custo anual do tratamento com secuquinumabe aumenta no primeiro ano, enquanto para adalimumabe e etanercepte o custo aumenta tanto no primeiro quanto nos anos subsequentes e para infliximabe o custo aumenta apenas nos anos subsequentes (Tabela 22). Os resultados deste cenário beneficiam tanto o secuquinumabe 150 mg quanto o secuquinumabe 300 mg comparado aos resultados do cenário base, sendo o golimumabe a única alternativa terapêutica com resultados melhores que secuquinumabe 300 mg a partir do segundo ano de tratamento (Tabela 23).

Tabela 22: Custo anual do tratamento por paciente segundo o medicamento utilizado no cenário base e na análise de sensibilidade

Medicamento	Cenário base (48 semanas)		Cenário alternativo (52 semanas)	
	Custo ano 1 (R\$)	Custo a partir ano 2 (R\$)	Custo ano 1 (R\$)	Custo a partir ano 2 (R\$)
Golimumabe	15.323,76	15.323,76	15.323,76	15.323,76
Adalimumabe	15.832,32	15.832,32	17.151,68	17.151,68
Etanercepte	15.880,80	15.880,80	17.204,20	17.204,20
Infliximabe*	28.862,40	21.646,80	28.862,40	23.450,70
Secuquinumabe 150 mg	9.895,20	7.916,16	10.554,88	7.916,16
Secuquinumabe 300 mg	19.790,40	15.832,32	21.109,76	15.832,32



Tabela 23: Diferença de custo anual do tratamento por paciente segundo o medicamento utilizado no cenário base e na análise de sensibilidade

Medicamento	Cenário base (48 semanas)		Cenário alternativo (52 semanas)	
	Custo adicional no ano 1 (R\$)	Custo adicional a partir ano 2 (R\$)	Custo adicional no ano 1 (R\$)	Custo adicional a partir ano 2 (R\$)
Secuquinumabe 150mg				
Golimumabe	-5.428,56	-7.407,60	-4.768,88	-7.407,60
Adalimumabe	-5.937,12	-7.916,16	-6.596,80	-9.235,52
Etanercepte	-5.985,60	-7.964,64	-6.649,32	-9.288,04
Infliximabe*	-18.967,20	-13.730,64	-18.307,52	-15.534,54
Secuquinumabe 300mg				
Golimumabe	4.466,64	508,56	5.786,00	508,56
Adalimumabe	3.958,08	0,00	3.958,08	-1.319,36
Etanercepte	3.909,60	-48,48	3.905,56	-1.371,88
Infliximabe*	-9.072,00	-5.814,48	-7.752,64	-7.618,38

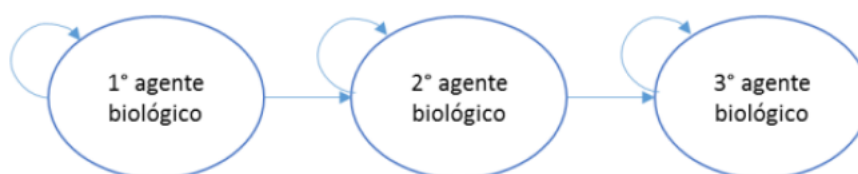
* A dose de infliximabe foi calculada para um indivíduo de 70 kg e sem considerar o fracionamento de doses, resultando em 4 ampolas por aplicação.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou uma análise impacto orçamentário da incorporação de secuquinumabe 150 mg e secuquinumabe 300 mg sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde no âmbito federal, num horizonte temporal de 5 anos. Os resultados obtidos no cenários pós-incorporação foram comparados ao cenário contendo os medicamentos atualmente fornecidos.

A população de interesse foi definida pelo método da demanda aferida, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde, utilizando-se a base de dados oficial do SUS (DATASUS) como referência para estimativa das populações de pacientes atualmente em tratamento com biológicos no SUS segunda cada linha de tratamento. Um modelo de Markov foi proposto, no qual a cada ciclo de um ano o paciente pode manter-se em tratamento com o mesmo agente biológico ou migrar para um próximo agente biológico (Figura 4).

Figura 4 - Desenho do modelo de Markov proposto pelo demandante





A partir dos dados disponíveis no DATASUS foram obtidos dados para constituir o ano base da análise de impacto orçamentário, a saber: o número total de pacientes com AP tratados com medicamentos biológicos, a proporção de indivíduos em cada terapia e o número de pacientes segundo a linha de tratamento (Tabela 24). Como a decisão de incorporação do golimumabe foi publicada em abril de 2016, pacientes em tratamento com este medicamento foram computados a partir do ano 1 do modelo apresentado.

Tabela 24: Número de pacientes tratados com medicamentos biológicos (DATASUS, set/2016).

Tratamento	1° biológico	2° biológico	3° biológico	TOTAL N (%)
Adalimumabe	6031	87	46	6164 (55)
Etanercepte	3656	79	40	3775 (33)
Infliximabe	1308	22	20	1350 (12)
Total Mercado	10995	188	106	11289 (100)

Novos pacientes

O número de novos pacientes elegíveis por ano e a proporção de pacientes tratados com cada um dos biológicos foi estimado pelos dados do DATASUS nos 12 meses anteriores à set/16. Entraram 3.010 pacientes, sendo 56% tratados com adalimumabe, 32% com etanercepte e 12% com infliximabe. No modelo, o cenário de migração para a 1ª terapia biológica, a partir do ano 1, seguiu a premissa apresentada na tabela 25. A partir deste dados, uma taxa de crescimento de 1% (IBGE) foi aplicada na população em cada ano de entrada no modelo, de forma a estimar o total de pacientes elegíveis para iniciar terapia com medicamentos biológicos nos próximos cinco anos nos cenários com e sem o secuquinumabe (Tabela 26).

Tabela 25: Taxa de distribuição de novos pacientes.

Tratamento	Distribuição SUS	Cenário SEM SECUQUINUMABE	Cenário COM SECUQUINUMABE
Adalimumabe	56%	50%	35%
Etanercepte	32%	28%	20%
Infliximabe	12%	11%	8%
Golimumabe	-	11%	8%
Secuquinumabe	-	-	30%*

* Do total de novos pacientes que migram para secuquinumabe, o demandante estimou que 30% seriam elegíveis para iniciar secuquinumabe 300mg (psoríase moderada a grave concomitante)

Tabela 26: Total de novos pacientes elegíveis a medicamentos biológicos nos próximos 5 anos segundo o cenário

Tratamento	Cenário SEM SECUQUINUMABE					Cenário COM SECUQUINUMABE				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	1499	1514	1529	1544	1559	1049	1059	1070	1081	1092
Etanercepte	850	858	867	875	884	595	601	607	613	619
Infliximabe	330	333	337	340	343	231	233	236	238	240
Golimumabe	331	334	338	341	345	232	234	236	239	241
Secuquinumabe 150 mg	-	-	-	-	-	632	638	645	651	658
Secuquinumabe 300 mg	-	-	-	-	-	271	274	276	279	282
TOTAL	3010	3039	3071	3100	3131	3010	3039	3070	3101	3132



Migração de pacientes entre os medicamentos biológicos

O demandante considerou uma taxa de migração de 12% ao ano entre os medicamentos biológicos. O padrão de migração entre os medicamentos foi construído a partir do observado nos dados do DATASUS e estimativa publicada no relatório da CONITEC de incorporação do golimumabe para o cenário sem secuquinumabe. No cenário com o secuquinumabe, assumiu-se que do total de pacientes que descontinuem o tratamento com biológico e migram para um outro biológico, 40% migram para o secuquinumabe (Tabela 27).

Tabela 27: Padrão de migração entre os medicamentos biológicos segundo o cenário proposto

1º biológico	Taxa de migração para o 2º biológico (%)									
	Cenário SEM SECUQUINUMABE					Cenário COM SECUQUINUMABE				
	ADA	ETA	INF	GOL		ADA	ETA	INF	GOL	SEC
Adalimumabe	-	51,10	18,90	30,00		-	30,66	11,34	18,00	40,00
Etanercepte	55,30	-	14,70	30,00		33,18	-	8,82	18,00	40,00
Infliximabe	44,10	25,90	-	30,00		26,46	15,54	-	18,00	40,00
Golimumabe	34,00	33,00	33,00	-		20,40	19,80	19,80	-	40,00
Secuquinumabe	-	-	-	-			25,00	25,00	25,00	25,00

ADA: Adalimumabe; ETA: Etanercepte; INF: Infliximabe; GOL: Golimumabe; SEC: Secuquinumabe

Na estimativa de migração do 2º para o 3º agente biológico, utilizou-se o mesmo padrão de migração mostrado anteriormente, assumindo que nenhum paciente repita um biológico já utilizado anteriormente. Todos os pacientes que migraram do 1º ou 2º agente biológico para o secuquinumabe, foram considerados no grupo de 300 mg (Tabela 28)

Tabela 28: Distribuição dos pacientes que trocam para o 3º agente biológico segundo o cenário proposto

1º biológico	2º biológico	Taxa de migração para o 3º biológico (%)									
		Cenário SEM SECUQUINUMABE					Cenário COM SECUQUINUMABE				
		ADA	ETA	INF	GOL		ADA	ETA	INF	GOL	SEC
ADA	ETN	0	0	33	67		0	0	13	27	60
ADA	INF	0	46	0	54		0	21	0	24	54
ADA	GOL	0	50	50	0		0	25	25	0	50
ETN	ADA	0	0	39	61		0	0	16	26	58
ETN	INF	60	0	0	40		31	0	0	21	47
ETN	GOL	51	0	49	0		25	0	25	0	50
INF	ETN	65	0	0	35		36	0	0	20	44
INF	ADA	0	63	0	37		0	35	0	20	45
INF	GOL	51	49	0	0		25	25	0	0	50
GOL	ETN	79	0	21	0		40	0	11	0	49
GOL	INF	63	37	0	0		32	19	0	0	49
GOL	ADA	0	73	27	0		0	37	14	0	49
ADA	SEC	-	-	-	-		0	33	33	33	0
ETN	SEC	-	-	-	-		33	0	33	33	0
INF	SEC	-	-	-	-		33	33	0	33	0
GOL	SEC	-	-	-	-		33	33	33	0	0
SEC	ETN	-	-	-	-		55	0	15	30	0
SEC	INF	-	-	-	-		44	26	0	30	0
SEC	GOL	-	-	-	-		34	33	33	0	0
SEC	ADA	-	-	-	-		0	51	19	30	0

ADA: Adalimumabe; ETA: Etanercepte; INF: Infliximabe; GOL: Golimumabe; SEC: Secuquinumabe



Número total de pacientes estimados

De acordo com as premissas adotadas no modelo, o demandante estimou o número de pacientes novos (tratados com o 1º biológico), o número de pacientes que migraram de outra terapia biológica em fase de indução (1º ano de tratamento), e o número de pacientes com mais de um de tratamento com biológico (>1 ano), para cada alternativa terapêutica nos cenários sem e com secuquinumabe, conforme pode ser visto na tabela 29.

Tabela 29: Estimativa do número total de pacientes por ano, segundo o cenário proposto

Medicamento/ Anos	Cenário SEM SECUQUINUMABE						Cenário COM SECUQUINUMABE				
	Base	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
ADA											
Novos	0	1499	1514	1529	1544	1559	1049	1059	1070	1081	1092
≤ 1 ano	0	318	386	451	513	572	191	247	303	359	413
>1 ano	6164	5430	6383	7298	8179	9030	5430	5875	6328	6790	7262
TOTAL	6164	7247	8283	9278	10236	11162	6670	7182	7702	8230	8766
ETN											
Novos	0	850	858	867	875	884	595	601	607	613	619
≤ 1 ano	0	416	510	600	684	764	250	318	384	449	510
>1 ano	3775	3327	4047	4776	5510	6251	3327	3676	4052	4452	4876
TOTAL	3775	4593	5416	6242	7070	7899	4172	4595	5043	5514	6005
INF											
Novos	0	330	333	337	340	343	231	233	236	238	240
≤ 1 ano	0	205	289	370	448	522	123	192	259	321	380
>1 ano	1350	1190	1521	1895	2310	2763	1190	1362	1579	1839	2136
TOTAL	1350	1725	2143	2601	3097	3629	1544	1787	2074	2398	2757
GOL											
Novos	0	331	334	338	341	345	232	234	236	239	241
≤ 1 ano	0	403	515	623	726	824	242	318	391	460	525
>1 ano	0	0	646	1326	2037	2781	0	417	858	1322	1807
TOTAL	0	734	1496	2286	3105	3950	473	969	1485	2021	2573
SEC											
Novos	-	-	-	-	-	-	903	912	921	930	940
≤ 1 ano	-	-	-	-	-	-	537	625	707	783	855
>1 ano	-	-	-	-	-	-	0	1268	2477	3633	4745
TOTAL	-	-	-	-	-	-	1440	2805	4105	5347	6539
SEC 150mg											
Novos	-	-	-	-	-	-	632	638	645	651	658
≤ 1 ano	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
>1 ano	-	-	-	-	-	-	0	556	1051	1493	1887
TOTAL	-	-	-	-	-	-	632	1195	1696	2144	2544
SEC 300mg											
Novos*	-	-	-	-	-	-	271	274	276	279	282
≤ 1 ano	-	-	-	-	-	-	537	625	707	783	855
>1 ano	-	-	-	-	-	-	0	712	1425	2141	2858
TOTAL	-	-	-	-	-	-	808	1610	2409	3203	3995

ADA: Adalimumabe; ETA: Etanercepte; INF: Infliximabe; GOL: Golimumabe; SEC: Secuquinumabe

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



Custo dos medicamentos

O demandante utilizou os mesmos parâmetros da análise econômica para estimar o custo anual dos tratamentos com cada medicamento, conforme apresentado na tabela 30.

Tabela 30: Estimativa do custo anual total dos medicamentos

Tratamento	Dose 1º Ano	Doses Anos Seguintes	Custo por Dose (R\$)	Custo Anual (R\$)	
				1º Ano	Anos Seguintes
Adalimumabe	24	24	659,68	15.832,32	15.832,32
Etanercepte	48	48	330,85	15.880,80	15.880,80
Infliximabe*	8	6	3.607,80	28.862,40	21.646,80
Golimumabe	12	12	1.276,98	15.323,76	15.323,76
Secuquinumabe 150	15	12	659,68	9.895,20	7.916,16
Secuquinumabe 300	15	12	1.319,36	19.790,40	15.832,32

* A dose de infliximabe foi calculada utilizando uma média corporal de 70 kg, ou seja, 4 ampolas por paciente

Resultados do caso base

De acordo com a análise apresentada pelo demandante, a incorporação de secuquinumabe no SUS gera uma economia de 1 a 5% em cada ano avaliado, e uma economia de aproximadamente R\$ 60 milhões ao longo de cinco anos (economia de 4%).

Tabela 31: Resultados do caso base por ano, segundo o cenário proposto

Tratamento	Ano Base	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Cenário sem Secuquinumabe						
ADA	97.590.420,48	114.731.358,67	131.138.657,88	146.892.141,34	162.064.544,93	176.722.083,70
ETA	59.950.020,00	72.941.137,56	86.011.447,71	99.132.296,85	112.282.542,12	125.447.179,18
INF	29.223.180,00	41.200.559,94	50.879.340,67	61.408.720,63	72.733.548,87	84.802.545,71
GOL	-	11.242.858,83	22.923.469,45	35.036.482,01	47.574.143,06	60.526.975,62
TOTAL	186.763.620,48	240.115.915,00	290.952.915,71	342.469.640,83	394.654.778,98	447.498.784,21
Cenário com Secuquinumabe						
ADA	97.590.420,48	105.598.195,50	113.708.090,88	121.935.737,97	130.293.100,55	138.789.145,56
ETA	59.950.020,00	66.247.047,06	72.971.789,67	80.087.776,45	87.562.698,61	95.367.951,82
INF	29.223.180,00	35.980.252,29	41.761.519,91	48.453.847,90	55.951.200,83	64.161.831,15
GOL	-	7.253.084,99	14.849.641,91	22.761.379,21	30.963.435,17	39.433.978,02
SEC 150mg	-	6.254.755,92	10.720.651,65	14.702.804,55	18.259.785,42	21.443.141,75
SEC 300mg	-	15.984.389,43	29.051.323,26	42.025.506,26	54.919.610,39	67.746.387,73
TOTAL	186.763.620,48	237.317.725,18	283.063.017,28	329.967.052,34	377.949.830,96	426.942.436,03
Diferença entre cenários sem SEC vs com SEC						
R\$		2.798.189,82	7.889.898,43	12.502.588,50	16.704.948,02	20.556.348,18
(%)	0%	-1%	-3%	-4%	-4%	-5%

Análise de Sensibilidade

Para reduzir as incertezas das estimativas do modelo e verificar a robustez da análise de impacto orçamentário, o demandante efetuou análise de sensibilidade univariada de acordo com as estimativas apresentadas no quadro 3.



Quadro 3: Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade

Parâmetro	Caso base	Análise de sensibilidade	
		Mínimo	Máximo
Taxa de pacientes que trocam para o 2° ou 3° agente biológico	12%	9%	16%
Taxa de tratamento de novos pacientes com secuquimumabe	30%	20%	40%
Taxa de migração dos biológicos para secuquimumabe	40%	30%	50%
Taxa de distribuição de novos pacientes com psoríase moderada a grave concomitante	30%	20%	40%
Número de semanas no ano - Calendário	48	-	52
Redução no custo de aquisição dos comparadores	-	-	-10%
Taxa de migração dos biológicos para secuquimumabe e taxa de tratamento de novos pacientes com secuquimumabe	-		100%

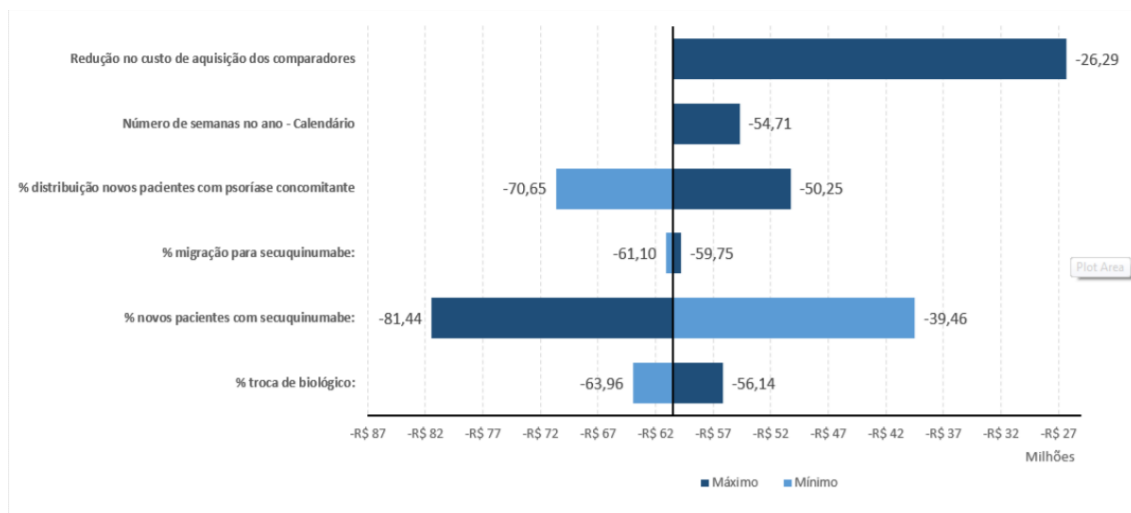
Segundo o demandante, em todos os cenários testados o secuquimumabe gera economia de recursos, variando de R\$ 3 milhões no primeiro ano até R\$ 20 milhões no quinto ano. A maior economia de recursos (R\$ 81.441.879,53) ocorre no cenário em que 40% dos novos pacientes são atribuídos ao tratamento de secuquimumabe e a menor economia (R\$ 26.294.061,12) no cenário de redução de 10% no custo de aquisição das alternativas terapêuticas. Os resultados de cada cenário da análise de sensibilidade podem ser visualizados na tabela 32, e o diagrama de tornado para análise de sensibilidade na figura 5.

Tabela 32: Resultados da análise de sensibilidade

Parâmetro	Diferença cenário SEM SECUQUIMUMABE vs. Cenário COM SECUQUIMUMABE				
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Caso base	-2.798.189,82	-7.889.898,43	-12.502.588,50	-16.704.948,02	-20.556.348,18
% troca de biológico:					
9%	-3.081.153,49	-8.280.746,35	-13.116.327,03	-17.628.076,09	-21.852.057,86
16%	-2.420.904,92	-7.382.991,45	-11.731.777,55	-15.581.008,78	-19.024.177,81
% novos pacientes com secuquimumabe:					
20%	-1.488.174,98	-4.952.564,85	-8.134.165,57	-11.075.176,70	-13.811.984,24
40%	-4.108.204,65	-10.827.232,01	-16.871.011,42	-22.334.719,33	-27.300.712,11
% migração para secuquimumabe:					
30%	-3.081.153,49	-8.098.551,61	-12.633.569,89	-16.756.119,20	-20.526.541,95
50%	-2.515.226,15	-7.682.403,47	-12.367.275,12	-16.637.666,65	-20.552.335,48
% distribuição novos pacientes com psoríase concomitante:					
20%	-3.691.726,38	-9.421.420,09	-14.602.989,15	-19.313.488,79	-23.619.654,14
40%	-1.904.653,26	-6.358.376,77	-10.402.187,85	-14.096.407,24	-17.493.042,21
Número de semanas no ano - Calendário:					
52 semanas	-1.315.580,13	-6.570.742,06	-11.348.494,48	-15.721.896,79	-19.753.690,36
Redução no custo de aquisição dos comparadores:					
10%	-294.321,20	-3.123.448,54	-5.579.115,87	-7.716.017,71	-9.581.157,80
% migração para secuquimumabe e % novos pacientes com secuquimumabe:					
100%	-10.270.511,63	-27.500.194,26	-42.641.709,79	-55.994.942,45	-67.818.342,20



Figura 5. Diagrama em tornado referente à análise de sensibilidade univariada.



Limitações do estudo:

Na análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante alguns pontos devem ser levados em consideração, pois podem influenciar o resultado final da análise:

- Porcentagem de pacientes em segunda e terceira linha de tratamento no ano base muito baixa (12%). De acordo com dados da Sociedade Brasileira de Reumatologia, a probabilidade de descontinuação do primeiro agente anti-TNF no primeiro ano é de 25% a 33%.
- *Market share* constante, de 30% para secuquinumabe, a partir do 1º ano de incorporação para uso em primeira linha de tratamento e de 40% em segunda ou terceira linhas de tratamento. Esse cenário é bastante otimista, tendo em vista que secuquinumabe é equivalente, mas não superior aos medicamentos já disponíveis no SUS e que na prática clínica há uma tendência ao uso de tecnologias mais experimentadas, pois seu padrão de segurança é mais conhecido.
- *Market share* constante, de 8% para golimumabe, a partir do 1º ano de incorporação. Em seu processo de avaliação pela Conitec, o fabricante do golimumabe sugeriu *market share* de 30%. Não há justificativa para a diferença de *market share* proposta para os dois medicamentos.
- Não há o registro de saída de pacientes, ou descontinuação sem troca. Tal pressuposto eleva enormemente o número de pacientes e, conseqüentemente, o impacto orçamentário do tratamento.



5. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Avaliações de Tecnologias de Saúde foram pesquisadas em sites das agências internacionais *Scottish Medicines Consortium* (SMC/Escócia), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

O Comitê Canadense de especialistas em medicamentos recomenda que o secuquinumabe seja reembolsado pelo tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, em monoterapia ou em combinação com metotrexato, quando a resposta a MMCD prévios for inadequada, se o custo anual do tratamento com secuquinumabe não exceder o custo anual do tratamento com o MMCD biológico de menor custo (CADTH, 2017).

Na ausência de comparações diretas, uma meta-análise de rede submetida pelo fabricante (NMA) indicou que o secuquinumabe foi superior ao placebo, mas não apresentou diferenças estatisticamente significantes quando comparado com etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, ustequinumabe, certolizumabe e apremilaste para a resposta ACR20 nas semanas 12 a 16. A NMA não avaliou a segurança comparativa. Portanto, não há evidências de que o secuquinumabe forneça eficácia ou segurança superior em comparação com outros MMCD biológicos. O Comitê observou que as análises de subgrupos entre pacientes com resposta inadequada aos anti-TNF no FUTURE 2 sugeriram que apenas o grupo de tratamento de secuquinumabe 300 mg obteve uma resposta ACR20 estatisticamente significativa em comparação com placebo às semanas 16 e 24 (CADTH, 2017).

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O secuquinumabe em monoterapia, ou em combinação com metotrexato, é recomendado como uma opção para o tratamento da artrite psoriásica ativa somente em adultos se (NICE, 2017):

- A pessoa tem artrite periférica com três ou mais articulações doloridas e três ou mais articulações inchadas.
- Não houve resposta a pelo menos dois MMCD sintéticos, administrados individualmente ou em combinação.



- A pessoa utilizou um anti-TNF, mas sua doença não respondeu nas primeiras 12 semanas ou parou de responder após 12 semanas
- Em pessoas em que os anti-TNF-alfa são contraindicados.

Scottish Medicines Consortium (SMC)

Secuquinumabe é recomendado para uso restrito no Sistema Nacional de Saúde da Escócia, em monoterapia ou em combinação com metotrexato, para o tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos quando a resposta ao tratamento com MMCD prévio for inadequada. Secuquinumabe deve ser utilizado em pacientes cuja doença não respondeu a pelo menos dois MMCD sintéticos, em monoterapia ou em combinação. Ensaios clínicos randomizados de fase 3 em pacientes com artrite psoriásica ativa relatam que uma proporção significativamente maior de pacientes que receberam secuquinumabe obteve pelo menos 20% de melhora no critério American College Rheumatology (ACR20) às 24 semanas em comparação com aqueles que receberam placebo (SMC, 2016).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Secuquinumabe é recomendado para o tratamento da artrite psoriásica ativa após resposta inadequada ao tratamento com MMCDs sintéticos, baseado em uma análise de custo-minimização com certolizumabe pegol e ustequinumabe. Com base na evidência disponível, o PBAC não estava convencido de que o secuquinumabe fornece uma melhora significativa na eficácia ou redução da toxicidade em relação ao certolizumabe pegol ou ustequinumabe para alguns pacientes. Portanto, não há base para o secuquinumabe ter uma vantagem de preço sobre certolizumabe pegol ou ustequinumabe por um período de tratamento equivalente. No geral, o PBAC considerou que uma conclusão de eficácia comparativa não inferior era razoável contra certolizumabe pegol e ustequinumabe, mas não contra adalimumabe, etanercepte, infliximabe ou golimumabe. A reivindicação de segurança comparativa não inferior foi adequadamente suportada. Secuquinumabe e ustequinumabe e certolizumabe pegol para o tratamento da artrite psoriásica devem ser tratados como intercambiáveis (PBAC, 2016).



6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da artrite psoriásica (Quadro 1). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação.

As alternativas terapêuticas para artrite psoriásica que estão no horizonte tecnológico são:

Quadro 1 – Medicamentos potenciais para artrite psoriásica				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos/ indicação	Aprovado para artrite psoriásica
Abatacepte	Modulador de coestimulação seletivo de células T	Intravenosa ou subcutânea	• Fase 3 em andamento	- FDA (2017).
Apremilaste	Inibidor da fosfodiesterase 4	Oral	• Fase 3 concluído	- FDA (2014), - EMA (2015), - Austrália (2015), - Canadá (2015).
Brodalumabe	Antagonista do receptor da interleucina 17 ^a	Subcutânea	• Fase 3 concluído	-
Guselkumabe	Inibidor da interleucina 23 ^a	Subcutânea	• Fase 3 – ainda não aberto para recrutamento	-
Ixequizumabe	Antagonista da interleucina 17 ^a	Subcutâneo	• Fase 3 em andamento • Fase 4 - ainda não aberto para recrutamento	- Japão (2016).
Tofacitinibe, citrato	Inibidor da enzima Janus quinase (JAK)	Oral	• Fase 3 concluído	-
Upadacitinibe	Inibidor seletivo da JAK1	Oral	• Fase 3 em andamento	-

Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.cadth.ca; www.tga.gov.au; www.clinicaltrialsregister.eu. **Atualizado em: 14/07/2017.**

Legenda: EMA - European Medicines Agency; FDA - U.S. Food and Drug Administration; Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do nome do medicamento para tratamento da doença é baseada em três ensaios clínicos e quatro revisões sistemáticas de comparação direta de secuquinumabe contra placebo e indireta com relação aos demais biológicos disponíveis no SUS. Comparações indiretas demonstraram eficácia equivalente entre secuquinumabe e os medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS, porém estes estudos apresentaram baixa qualidade metodológica. Dados dos ensaios clínicos randomizados FUTURE 1 e FUTURE 2 demonstraram que secuquinumabe 150 mg é eficaz em 24 semanas, comparado a placebo, para os desfechos de AP periféricos (ACR20, ACR50, ACR 70, DAS28 e entesite), de pele (PASI75, PASI 90), e para redução da progressão radiográfica. Para pacientes com falha ao anti-TNF, apenas secuquinumabe 300 mg foi mais eficaz que placebo (FUTURE II). Para pacientes com psoríase e artrite psoriásica concomitante, secuquinumabe 300 mg foi mais eficaz que placebo e que etanercepte (ERASURE e FIXTURE).

A análise de custo minimização sugere que secuquinumabe na dose de 150 mg é mais barato em comparação com os medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS em todos os cenários propostos. Secuquinumabe 300 mg é mais caro que adalimumabe, etanercepte e golimumabe no primeiro ano de uso e mais caro que golimumabe a partir do segundo ano.

A análise de impacto orçamentário apresentada sugere economia de até R\$ 60 milhões de reais com a incorporação de secuquinumabe em cinco anos, o que representa 4% do total gasto com AP. Entretanto, parâmetros estimados no modelo estão inadequados e podem influenciar o resultado final, tais como: baixo índice de troca entre os medicamentos biológicos; constante e elevado *market share* para o secuquinumabe; taxa de descontinuação sem troca de 0%.



8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

A CONITEC, em sua 58ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de agosto de 2017, recomendou que a matéria fosse submetida à consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação no SUS do secuquinumabe 150mg para artrite psoriásica moderada a grave com falha terapêutica inicial ao AINE e/ou MMCD sintético e do secuquinumabe 300mg para pacientes com artrite psoriásica com falha terapêutica inicial ao anti-TNF ou para pacientes com psoríase e artrite psoriásica concomitante. Entretanto, a incorporação está condicionada à redução de preço do secuquinumabe 300mg ao menor preço de anti-TNF disponível no SUS, pois considerou-se que o secuquinumabe tem equivalência terapêutica com os medicamentos anti-TNF já disponíveis no SUS.

9. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 44/2017 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF” foi realizada entre os dias 11 de setembro e 02 de outubro de 2017. Foram recebidas 91 contribuições, sendo 25 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 66 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.

Os dois formulários de consulta pública disponíveis são igualmente iniciados por uma seção de caracterização do participante. O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião apresenta, na seção seguinte, três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos indicados para a condição clínica em questão.

A segunda parte do formulário para contribuições técnico-científicas é estruturada em cinco blocos de perguntas sobre o relatório técnico disponibilizado: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.



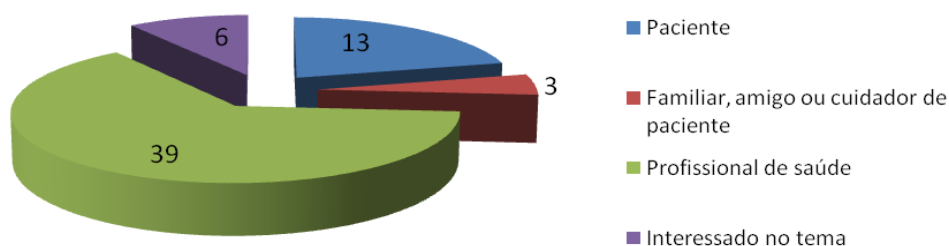
As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com o formulário de origem. As contribuições foram qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) categorização das unidades de significado e d) discussão acerca da contribuição. Algumas contribuições foram transcritas no corpo desta seção por serem exemplificativas das unidades de significado. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (conitec.gov.br).

9.1. Contribuições sobre experiência ou opinião

A participação na consulta pública foi majoritariamente de pessoas físicas (61 contribuições), especialmente pacientes do sexo feminino, autodeclarados brancos ou pardos, entre 25 e 59 anos e provenientes das regiões sudeste ou nordeste do país.

A maioria das contribuições foi enviada por profissionais de saúde (n=39), seguida de contribuições dos pacientes (n=13) (Figura 6). Adicionalmente, cinco contribuições foram enviadas por grupos, associação ou organização de pacientes. Na grande maioria das contribuições [95% (n=63)] o participante concordou totalmente com a recomendação preliminar do relatório técnico científico da CONITEC.

Figura 6. Contribuições de pessoa física à consulta pública de experiência ou opinião



Na análise do teor, apenas 32 contribuições recebidas continham comentários sobre a decisão preliminar da CONITEC, das quais todas concordaram com a recomendação preliminar. Resultados positivos do medicamento por meio de experiência individual, clínica e/ou científica foram relatadas em 18 contribuições, como descrito na contribuição abaixo:



“Concordo totalmente com a recomendação preliminar. O secuquinumabe é um medicamento com boa evidência científica de melhora clínica da psoríase e artrite psoriásica. devendo ser incorporado como arsenal terapêutico da doença e ter seu acesso facilitado, pelo fato da psoríase ser uma doença crônica, debilitante e de difícil tratamento.” Profissional de saúde

O secuquinumabe foi apontado como importante opção terapêutica para indivíduos que apresentaram falha terapêutica ou eventos adversos a outras alternativas disponíveis pelo SUS, além de possuir mecanismo de ação diferente em 13 contribuições, tal como destacado na contribuição abaixo:

“Concordo totalmente com a recomendação preliminar. Pacientes com doenças reumáticas precisam ter opções variadas de tratamento, visto que cada indivíduo responde de maneira mais ou menos eficiente a cada classe de medicamentos biológicos.” Paciente

Cinco contribuições mencionaram, adicionalmente, que são favoráveis à negociação de preços proposta pela CONITEC, como mencionado pela contribuição abaixo:

“Concordo totalmente com a recomendação preliminar, Como Associação de Pacientes com longos anos de experiência no controle social, é com satisfação que vemos o parecer da CONITEC favorável e sugerindo ao Governo negociar o preço na compra da medicação, isso dará ao paciente, principalmente ao que não responde ao que existe no PCDT da Artrite Psoriática a possibilidade de mais uma medicação e principalmente dele poder controlar a doença e ter qualidade de vida.” Grupos/associação/organização de pacientes

Em 30 (45%) contribuições o participante informou ter experiência prévia especificamente com o secuquinumabe, das quais 27 corresponderam à experiência como profissional de saúde e três como paciente. Dentre os benefícios do secuquinumabe foram mencionados melhora em desfechos articulares e de pele, retorno às atividades laborais, melhora da qualidade de vida e posologia de fácil utilização. Relatos negativos citaram a dificuldade de acesso ao medicamento e ocorrência de infecções.

Em 43 (65%) contribuições o participante informou ter experiência prévia com outros medicamentos indicados para tratamento da artrite psoriásica, das quais 31 corresponderam à experiência como profissional de saúde, 10 como pacientes e duas como cuidador ou responsável. Foram citados os medicamentos sintéticos ciclosporina, leflunomida, metotrexato e os biológicos anti-TNF e o ustekinumabe. Os participantes ressaltaram eventos adversos como náusea, queda de cabelo e queda da imunidade com os medicamentos



sintéticos, além da falha terapêutica. Quanto aos biológicos foram citados o alto custo, dificuldade de acesso, ocorrência de infecções e rápida perda de resposta terapêutica.

9.2. Contribuições técnico-científicas

Houve a participação de 3 (17%) representações de pacientes, 19 (79%) profissionais de saúde, 1 sociedade médica, 1 interessado no tema e a empresa produtora da tecnologia em análise, Novartis Biosciências S.A. A grande maioria (n=24, 96%) concordou totalmente com a recomendação preliminar do relatório técnico científico da CONITEC e a única discordância foi proveniente da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Na análise do teor, apenas 12 contribuições recebidas continham comentários sobre a decisão preliminar da CONITEC, das quais sete ressaltaram a eficácia de secuquinumabe no tratamento da artrite psoriásica e cinco a necessidade de se oferecer aos pacientes uma opção de tratamento para pacientes que apresentam falha aos anti-TNF. Apenas as considerações da Sociedade Médica e do fabricante da tecnologia avaliada continham evidências científicas.

As considerações da Sociedade Brasileira de Reumatologia nesta consulta pública incluiu os medicamentos secuquinumabe, ustekinumabe e certolizumabe como um todo, assim como a discordância quanto à decisão preliminar da CONITEC. A necessidade de se oferecer alternativa terapêutica que tenha mecanismo de ação diferente dos medicamentos já incorporados no SUS a pacientes com artrite psoriásica que falharam aos anti-TNF e é o principal argumento do documento apresentado.

Especificamente quanto ao secuquinumabe, foram apresentados estudos em pacientes com artrite psoriásica já descritos neste relatório e estudos adicionais conduzidos em pacientes com psoríase - dos quais cerca de 15-20% possuíam artrite psoriásica. O estudo de Langley *et al.* (2014) faz uma análise de subgrupo dos ensaios clínicos FIXTURE e ERASURE, ambos avaliados pelo estudo de Gottlieb *et al.* (2015), anteriormente descrito neste relatório. O estudo de Kammuler *et al.* (2017) demonstra que o medicamento não está associado à incidência de tuberculose e reativação de tuberculose latente a partir de uma análise combinada de três ensaios clínicos, controlados por placebo. Já os estudos de Mrowiet *et al.* (2015), Paul *et al.* (2015) e Thaçi *et al.* (2015) não estratificam seus resultados para pacientes com artrite psoriásica e também não avaliam desfechos articulares. Desta forma, não adicionam evidências sobre o uso de secuquinumabe nesta população.



O fabricante da tecnologia concorda totalmente com a decisão preliminar da CONITEC e reitera seu comprometimento em negociar o preço de secuquinumabe 300mg tendo como referência o menor custo anual de tratamento com anti-TNF disponível no SUS, que atualmente corresponde ao custo com golimumabe conforme ofício recebido em 3/10/2017 pelo Ministério da Saúde (SEI 25000.444.806-2017.93).

9.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, as quais todas foram concordantes com a recomendação preliminar da Conitec, destacaram principalmente a importância da incorporação de mais uma opção terapêutica para pacientes com artrite psoriásica. Não havendo nenhuma evidência ou oposição à incorporação do secuquinumabe, o plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para manter sua recomendação preliminar.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária da plenária, realizada no dia 07/12/2017, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação de secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 317/2017 (Retificado e substituído pelo Registro de deliberação nº 402/2018).

Todavia os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião ordinária do plenário do dia 05/12/2018, motivados pela necessidade de adequação do texto da deliberação final do dia 07/12/2017 e com base nas informações contidas neste relatório, a fim de refletir a deliberação, recomendaram por unanimidade a incorporação do secuquinumabe para artrite psoriásica em pacientes com doença ativa (moderada a grave) e com falha terapêutica com uso de MMCD-s e de pelo menos 01 anti-TNF, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Registro de deliberação nº 402/2018.



11. DECISÃO

PORTARIA Nº 3, DE 24 DE JANEIRO DE 2018 (Revogada)

Torna pública a decisão de incorporar o secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Incorporar o secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



PORTARIA Nº 1, DE 18 DE JANEIRO DE 2019 (Vigente)

Torna pública a decisão de incorporar o secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos da classe anti-TNF, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS e revoga a Portaria nº 3, de 24 de janeiro de 2018.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - SUBSTITUTA, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos da classe anti-TNF, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Fica revogada a Portaria n.º 3, de 24 de janeiro de 2018, publicada no Diário Oficial da União n.º 18, de 25 de janeiro de 2018, Seção 1, pág. 123.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS



12. REFERÊNCIAS

Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):643-63. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.006.

Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaçi D, Krueger GG, Walsh J, Kim N, Gottlieb AB. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):772-86. doi: 10.1111/bjd.12748.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.204, de 4 de novembro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Artrite Psoriática. Disponível em: <portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Artrite-Psor--aca.pdf>. Acesso em: 19 jun 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria Conjunta nº 6/2017 - Publicada em 19/07/2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriática. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatório_PCDT_Artrite_Psoríaca_Secretário_nº277.pdf> Acesso em: 26 jul 2017.

CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Secukinumab for Psoriatic Arthritis. January 21, 2016. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf>. Acesso em: 29 jun 2017.

Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Ranza R, Gonçalves CR, Keiserian M, Meirelles Ede S, Pinheiro Mde M, Ximenes AC, Bernardo W, Sampaio-Barros PD; Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013. doi: 10.1590/S0482-50042013000300002. May-Jun;53(3):227-41.

Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. 172 p. ISBN 978-85-89240-04-8. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4057388_345331.pdf> Acesso em: 19 jun 2017.

Gossec L, Coates LC, de Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, Ritchlin CT, van der Heijde D, Smolen JS. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Dec;12(12):743-750.

Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, Papavassilis C, Mpfu S. 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.

Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CE, Kapoor N, Kolattukudy PE, Brees D, Chibout SD, Safi J Jr, Fox T. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology*. 2017 Aug 25;6(8):e152.



Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, Wang Z, Mpofu S. 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. doi: 10.3899/jrheum.160275.

Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, Tahir H, Rech J, Hall S, Geusens P, Wang Z, Pricop L, Mpofu S; FUTURE-1 Study Group. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Mar;69(3):347-355. doi: 10.1002/acr.23111.

Kingsley GH, Scott DL. Assessing the effectiveness of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis – a systematic review. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2015 (5): 71–81. doi: 10.2147/PTT.S52893.

Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38.

McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpofu S; FUTURE 2 Study Group. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5.

Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Nash P, Pricop L, Yuan J, Richards HB, Mpofu S. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015; 373:1329-1339. doi: 10.1056/NEJMoa1412679

Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, Szepietowski JC, Regnault P, Thurston H, Papavassilis C; SCULPTURE Study Group. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):27-36.e1.

NICE National Institute for Health and Care Excellence. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance [TA445]. Published date: 24 May 2017. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/ta445/resources/certolizumab-pegol-and-secukinumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to-dmards-pdf-82604786303941> > Acesso em: 29 jun 2017.

Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):545-68. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.

Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A, Lubrano E, Mantovani LG. Pharmacoeconomic issues in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012. Jul;89:103-5. doi: 10.3899/jrheum.120258.



Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, Guindon C, You R, Papavassilis C; JUNCTURE study group. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun;29(6):1082-90.

PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Secukinumab for active psoriatic arthritis. Public Summary Document. March 2016 PBAC Meeting. Disponível em: < www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/secukinumab-psa-psd-march-2016.docx > Acesso em: 01 jul 2017.

Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, de Wit M, Cutolo M, Oliver S, Gossec L. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):490-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208466.

Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011 Apr;341(4):287-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f8caf.

Secuquinumabe. In: MICROMEDEX DRUGDEX [database on the Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics; 2017 [acesso em 10/07/2017]. Disponível em: www.micromedexsolutions.com. Acesso restrito.

Strand V, Mease P, Gossec L, Elkayam O, van den Bosch F, Zuazo J, Pricop L, Mpofu S; FUTURE 1 study group. 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):203-207. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209055.

SMC Scottish Medicines Consortium. Secukinumab for active psoriatic arthritis. Disponível em: < https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx__sA_FINAL_July_2016_for_website.pdf > Acesso em: 29 jun 2017.

Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015

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*. 2016A Jul;35(7):1795-803. doi: 10.1007/s10067-016-3204-2.

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*. 2016B Feb;45(4):428-38. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.09.004.

Van der Heijde D, Landewé RB, Mease PJ, McInnes IB, Conaghan PG, Pricop L, Ligozio G, Richards HB, Mpofu S. 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. doi: 10.1002/art.39685.

ELSEVIER EMBASE TEAM. Access 24 million records with Embase [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por . Em 24 nov. 2010.



Apêndice I – GRADE

TABELA 15. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO GRADE DO ESTUDO DE UNGPRASER ET AL (2016A)

Desfecho	Intervenções por comparações indiretas	Tempo (semanas)	Nº estudos	Nº Pacientes	Risco de Viés	Inconsistênci a	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade	OR
ACR20	Apremilast 20 mg/secukinumab 75 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	4.14 (0.62–27.55)
	Apremilast 20 mg/secukinumab 150 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	2.87 (0.51–16.30)
	Apremilast 20 mg/secukinumab 300 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	1.67 (0.23–12.04)
	Apremilast 30 mg/secukinumab 75 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	3.70 (0.56–24.46)
	Apremilast 30 mg/secukinumab 150 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	2.57 (0.45–14.47)
	Apremilast 30 mg/secukinumab 300 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	1.49 (0.21–10.69)
	Ustekinumab 45 mg/secukinumab 75 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	1.69 (0.43–6.56)
	Ustekinumab 45 mg/secukinumab 150 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	1.17 (0.38–3.60)
	Ustekinumab 45 mg/secukinumab 300 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	0.68 (0.16–2.95)
	Ustekinumab 90 mg/secukinumab 75 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	1.53 (0.39–5.99)
	Ustekinumab 90 mg/secukinumab 150 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	1.07 (0.34–3.29)
	Ustekinumab 90 mg/secukinumab 300 mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	0.62 (0.14–2.69)
	Secukinumab 75 mg/abatacept 3 mg/kg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	0.89 (0.10–7.78)
	Secukinumab 75 mg/abatacept 10 mg/kg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	0.90 (0.10–8.00)
	Secukinumab 75 mg/abatacept 30/10 mg/kg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	0.71 (0.09–5.37)
	Secukinumab 150 mg/abatacept 3 mg/kg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	1.28 (0.18–9.12)
	Secukinumab 150 mg/abatacept 10 mg/kg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	1.31 (0.17–10.06)
	Secukinumab 150 mg/abatacept 30/10 mg/kg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	1.02 (0.16–6.69)
	Secukinumab 300 mg/abatacept 3 mg/kg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	2.20 (0.26–18.54)



Secukinumab 300 mg/abatacept 10 mg/kg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	2.25 (0.24–21.33)
Secukinumab 300 mg/abatacept 30/10 mg/kg	NR	NR	NR	não	sim	sim	sim	sim	Muito Baixa	1.75 (0.21–14.30)

TABELA 16. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO GRADE DO ESTUDO DE UNGPRASER ET AL (2016B)

Desfecho	Intervenções por comparações indiretas	Tempo (semanas)	Nº estudos	Nº Pacientes	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade	RR
ACR20	All olderanti-TNF/Secukinumab75mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	1.90(0.95–3.78)
	All olderanti-TNF/Secukinumab150mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	1.10(0.58–2.09)
	All olderanti-TNF/Secukinumab300mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	1.21(0.63–2.29)
	Certolizumab/Secukinumab75mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.86(0.42–1.79)
	Certolizumab/Secukinumab150	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.50(0.25–1.00)
	Certolizumab/Secukinumab300m	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.55(0.28–1.09)
	Apremilast20mg/Secukinumab75mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.57(0.26–1.22)
	Apremilast20mg/Secukinumab150mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.33(0.16–0.68)
	Apremilast20mg/Secukinumab300mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.36(0.17–0.75)
	Apremilast30mg/Secukinumab75mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.79(0.37–1.67)
	Apremilast30mg/Secukinumab150mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.46(0.23–0.93)
	Apremilast30mg/Secukinumab300m	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.50(0.25–1.00)
	Utsekinumab 45mg/Secukinumab75mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.80(0.40–1.61)
	Utsekinumab 45mg/Secukinumab150mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.47(0.24–0.91)
	Utsekinumab 45mg/Secukinumab300mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.50(0.26–0.98)
	Utsekinumab 90mg/Secukinumab75mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.91(0.45–1.83)
	Utsekinumab 90mg/Secukinumab150mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.53(0.28–1.02)
	Utsekinumab 90mg/Secukinumab300mg	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	0.58(0.30–1.11)





TABELA 17. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO GRADE DO ESTUDO DE KINGSLEY ET AL (2015)

Desfecho	Intervenções	Tempo (semanas)	Nº estudos	Nº Pacientes	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade	RR
ACR20	Secukinumab/Placebo	NR	3	NR	não	não	não	Não	sim	Moderada	2.97 (2.27- 3.88)

TABELA 18. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO GRADE DO ESTUDO DE RAMIRO ET AL (2016)

Desfecho	Intervenções por comparações indiretas	Tempo (semanas)	Nº estudos	Nº Pacientes	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade	RR
ACR20	Secukinumab 75mg/Placebo	24	2	601	não	sim	não	sim	sim	Baixa	4.47 (0.66-30.26)
	Secukinumab 150mg/Placebo	24	2	602	não	sim	não	sim	sim	Baixa	5.82 (1.56-21.71)
ACR50	Secukinumab 75mg/Placebo	24	2	601	não	não	não	não	sim	Moderada	3.59 (2.30-5.61)
	Secukinumab 150mg/Placebo	24	2	602	não	não	não	não	sim	Moderada	4.74 (3.08-7.29)
PASI 75	Secukinumab 75mg/Placebo	24	2	310	não	sim	não	sim	sim	Baixa	3.75 (0.82-17.06)
	Secukinumab 150mg/Placebo	24	2	318	não	sim	não	sim	sim	Baixa	4.76 (1.92-11.78)