



### **Revisão sistemática**

**Evidências de eficácia e segurança de [COSENTYX® \(secuquinumabe\)](#) para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.**

## CONTEÚDO

<b>1. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA .....</b>	<b>3</b>
1.1 Questão de pesquisa.....	3
1.2 Definição dos comparadores .....	3
1.3 Estratégia de busca .....	4
1.4 Critérios de elegibilidade dos artigos.....	4
1.5 Critérios de qualidade .....	5
1.6 Resultados da revisão sistemática da literatura.....	5
1.6.1 Seleção dos artigos .....	5
1.6.2 Caracterização dos estudos selecionados.....	7
1.6.3 Avaliação crítica dos estudos selecionados .....	12
1.7 Resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura .....	15
1.7.1 Sawyer <i>et al.</i> (2019).....	15
1.7.2 De Carvalho <i>et al.</i> (2017).....	16
1.7.3 Gómez-García <i>et al.</i> (2017).....	17
1.7.4 Rungapiromnan <i>et al.</i> (2017).....	20
1.7.5 CLARITY, 16 semanas (Bagel <i>et al.</i> , 2018).....	21
1.7.6 CARIMA, 52 semanas (von Stebut <i>et al.</i> , 2018) .....	24
1.7.7 CLEAR, 52 semanas (Blauvelt <i>et al.</i> , 2017b) .....	26
1.7.8 JUNCTURE, 52 semanas (Lacour <i>et al.</i> , 2017) .....	30
1.7.9 ERASURE e FIXTURE, 52 semanas (Strober <i>et al.</i> , 2017) .....	33
1.7.10 ERASURE e FIXTURE, 52 semanas (Korman <i>et al.</i> , 2016).....	36
1.7.11 FEATURE, 52 semanas (Gottlieb <i>et al.</i> , 2016) .....	38
1.7.12 Notario <i>et al.</i> , 2018.....	41
1.7.13 Galluzzo <i>et al.</i> , 2018.....	43
1.8 Discussão dos resultados dos estudos incluídos .....	45
1.9 Evidências complementares .....	49
<b>2. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....</b>	<b>65</b>
<b>3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>67</b>

## 1. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

### 1.1 Questão de pesquisa

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquimumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Para tanto a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Quadro 2).

#### Quadro 2. Questão Estruturada no Formato PICO.

População	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave
Intervenção	Secuquimumabe
Comparadores	Adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequimumabe.
Desfechos	Eficácia e segurança
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, meta-análises, ensaios clínicos controlados randomizados, estudos observacionais prospectivos e estudos observacionais retrospectivos, estudos <i>real-life</i> e estudos <i>real-world</i> .

**Pergunta:** O uso do secuquimumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, quando comparado ao adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequimumabe?

### 1.2 Definição dos comparadores

No atual Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS não existe nenhum procedimento/medicamento para o tratamento da psoríase moderada a grave. Portanto, não existem tecnologias alternativas disponíveis no Rol e, consequentemente, não há comparadores na perspectiva da Saúde Suplementar. No entanto, nestas situações, justifica-se que a definição dos comparadores leve em consideração a prática clínica. Atualmente, o mercado brasileiro dispõe dos seguintes agentes imunobiológicos com indicação para o tratamento da psoríase em placas: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, guselcumabe, secuquimumabe e ustequimumabe. Em virtude desta grande variedade de agentes, realizou-se um estudo de

mercado para o melhor entendimento do hábito prescritivo dos médicos e, posteriormente, selecionar os comparadores que melhor representassem a prática clínica.

Neste estudo, conduzido por uma consultoria de mercado, avaliou-se o *market share* dos medicamentos imunobiológicos para o tratamento da psoríase, no período de setembro/2018 a novembro/2018, por meio de entrevistas com 30 dermatologistas e da análise dos registros de 115 pacientes. Dessa forma, os seguintes medicamentos imunobiológicos foram identificados como os mais prescritos para o tratamento da psoríase: adalimumabe (43%), secuquinumabe (21%), ustequinumabe (16%), infliximabe (10%) e etanercepte (6%). No período analisado, não foi identificada prescrição de ixequizumabe e guselcumabe. Sendo assim, apenas adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe foram selecionados como comparadores para esta revisão sistemática e para a análise econômica.

### 1.3 Estratégia de busca

As buscas eletrônicas foram realizadas até 25/02/2019 nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, EMBASE e LILACS. A estratégia de busca nessas bases de dados utilizou os termos “psoriasis and secukinumab”, com ou sem a utilização de filtros. Os detalhes da busca de cada uma das bases de dados são descritos no Quadro 3.

**Quadro 3. Detalhes de busca nas bases de dados**

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

### 1.4 Critérios de elegibilidade dos artigos

Foram incluídos os estudos de:

- Avaliação de eficácia e/ou segurança de secuquinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave por meio de meta-análise, revisão sistemática, ensaio clínico randomizado, estudos observacionais prospectivos, estudos observacionais retrospectivos e estudos de mundo real.
- Avaliação da eficácia e segurança do secuquinumabe de acordo com o esquema posológico apresentado em bula aprovada pela ANVISA;
- Idioma português, inglês e/ou espanhol;
- Que contenham informação suficiente para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia.

Foram excluídos:

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

## **1.5 Critérios de qualidade**

A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs, revisões sistemáticas e/ou meta-análises e estudos observacionais de mundo real, foi realizada com o auxílio dos *checklists* elaborados pelo grupo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2015).

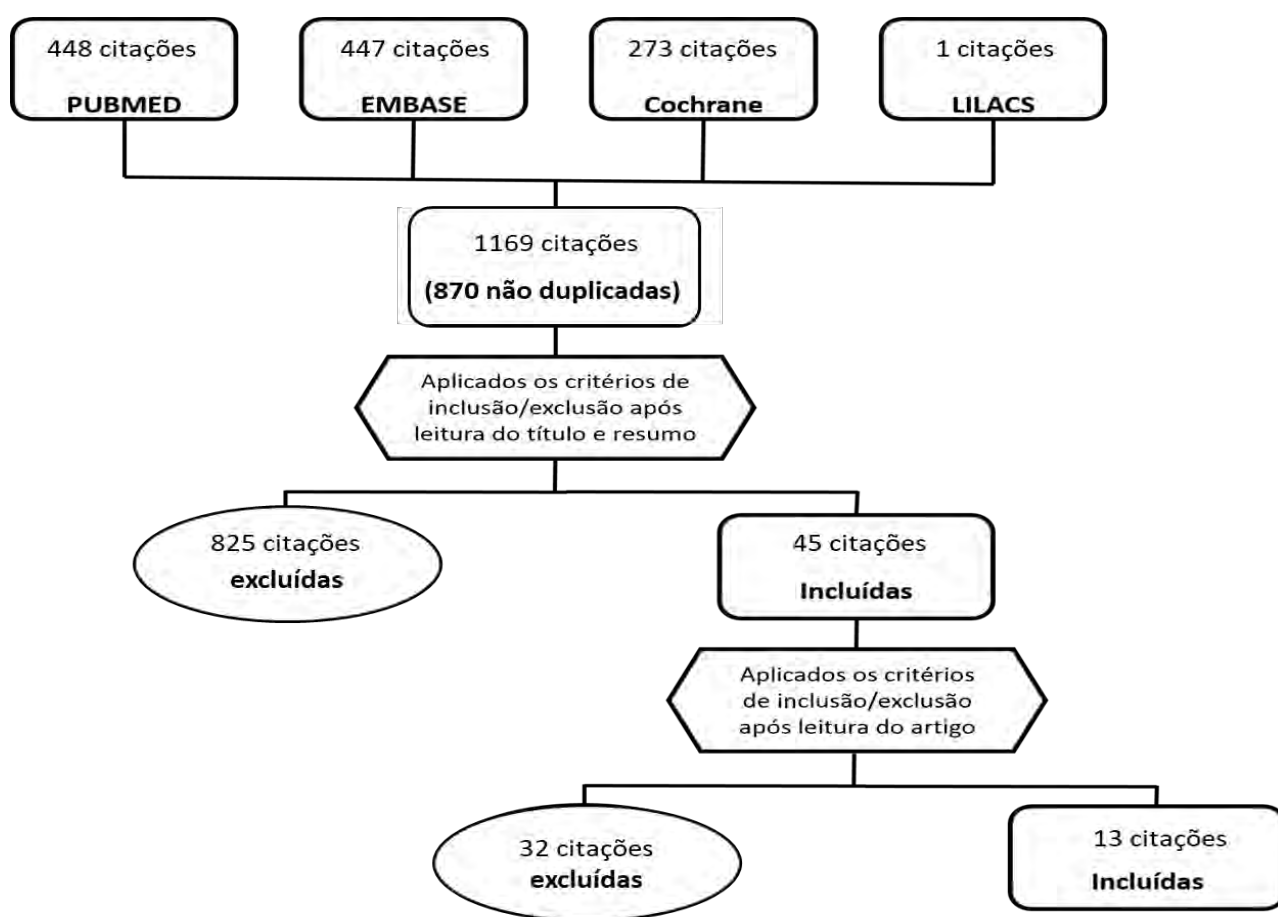
## **1.6 Resultados da revisão sistemática da literatura**

### **1.6.1 Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 870 citações não duplicadas foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 45 citações para leitura na íntegra. Destas, 13 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Tabela 1 e Figura 1).

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

Base de dados	Citações encontradas	Citações duplicadas	Citações excluídas após leitura do resumo	Citações incluídas após leitura do resumo	Citações incluídas após leitura do artigo
PubMed	448	0	406	42	13
Cochrane	273	142	130	1	0
LILACS	1	0	1	0	0
Embase	447	157	288	2	0
<b>Total</b>	<b>1169</b>	<b>299</b>	<b>825</b>	<b>45</b>	<b>13</b>



**Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança.**

Foram selecionados, portanto, 13 estudos, sendo 4 revisões sistemáticas com meta-análises, 7 ensaios clínicos randomizados e 2 evidências de mundo real (Tabela 2).

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

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

### 1.6.2 Caracterização dos estudos selecionados

A caracterização dos estudos selecionados segue resumida na Tabela 3.

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

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



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

Nº	Autor, ano	Tipo/desenho	População	Nº de ECRs / Nº de pacientes randomizados	Nº semanas dos desfechos	Intervenção	Comparador(es)	Desfechos
12	Notario et al., 2018	Estudo observacional, multicêntrico, retrospectivo, conduzido na Espanha.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	136 pacientes	16, 24 e 52 semanas	Secuquinumabe 300mg (117 pacientes) e secuquinumabe 150mg (19 pacientes)	Não se aplica	PASI 75 PASI 90 Eventos adversos
13	Galluzzo et al., 2018	Estudo observacional, multicêntrico, retrospectivo, conduzido na Itália. Dados foram coletados entre setembro de 2015 e maio de 2017	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	107 pacientes	4, 12, 24, 36, 52 semanas	Secuquinumabe 300mg	Não se aplica	PASI 75 PASI 90 PASI 100 Eventos adversos

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

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

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

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

### 1.6.3 Avaliação crítica dos estudos selecionados

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e/ou meta-análises, dos ECRs e dos estudos de mundo real é apresentada na Tabela 5, 6 e 7, respectivamente.

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

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

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

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

**Avaliação global da qualidade:**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Avaliação global da qualidade:** Alta qualidade (++): A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés. Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés. Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo. Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

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

**Tabela 7. Qualidade metodológica dos estudos de mundo real incluídos.**

Checklist metodológico dos estudos de coorte		Identificação do estudo	
Seção I – Validade interna		Notario et al. (2018)	Galluzzo et al. (2018)
1.1	O estudo aborda uma questão apropriada e claramente definida?	S	S
1.2	Os dois grupos estudados foram selecionados a partir de populações comparáveis, exceto pelo fator sob investigação?	NA	NA
1.3	O estudo indica a quantidade de indivíduos convidados para participar do estudo, em cada grupo estudado?	NA	NA
1.4	Na seleção dos participantes, a probabilidade dos pacientes elegíveis de desenvolver o desfecho foi avaliada e considerada na análise?	S	S
1.5	Qual percentual de indivíduos recrutados em cada grupo desistiu antes que o estudo fosse concluído?	26,5%	13%
1.6	A comparação entre os indivíduos que concluíram o estudo com aqueles que descontinuaram antes da conclusão do estudo por fator de exposição foi realizada?	NA	NA
1.7	Os desfechos estão claramente definidos?	S	S
1.8	A avaliação do desfecho foi cega em relação ao fator de exposição? Se o estudo for retrospectivo, isso pode não ser aplicável?	NA	NA
1.9	Quando o cegamento não foi possível, houve algum entendimento de que o conhecimento do fator de exposição possa ter influenciado na avaliação do desfecho?	S	S
1.10	O método de avaliação da exposição foi confiável?	S	S
1.11	Evidência de outras fontes foi utilizada para demonstrar que o método de avaliação do desfecho é válido e confiável?	S	S
1.12	O nível de exposição ou o fator de prognóstico foi avaliado mais de uma vez?	S	S
1.13	Os potenciais fatores de confusão foram identificados e considerados no desenho e na análise?	S	S
1.14	Os intervalos de confiança foram apresentados?	N	S
Seção II – Avaliação global do estudo			
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés ou fatores de confusão?	Aceitável (+)	Alta qualidade (++)
2.2	Levando em conta as considerações clínicas, a sua avaliação sobre a metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, você acredita que existe clara evidência de uma associação entre o fator de exposição e o desfecho?	S	S
2.3	Os resultados do estudo são diretamente aplicáveis à população alvo de pacientes deste protocolo	S	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p><b>Notario et al. (2018):</b> Os resultados complementam os perfis de eficácia e segurança do secuquinumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, encontrados nos estudos clínicos randomizados. As taxas de resposta PASI 75 e PASI 90 foram alcançadas rapidamente (semana 16) em uma alta porcentagem de pacientes, com manutenção da resposta após 52 semanas de tratamento.</p> <p><b>Galluzzo et al. (2018):</b> O estudo da vida real mostrou uma boa eficácia e perfil de segurança do secuquinumabe durante um período de 52 semanas em uma coorte de pacientes com psoríase moderada a grave. As respostas PASI 90 e PASI 100 foram alcançadas muito rapidamente, especialmente em pacientes sem uso prévio biológicos.</p>	

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

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

**Avaliação global da qualidade:**

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

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

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

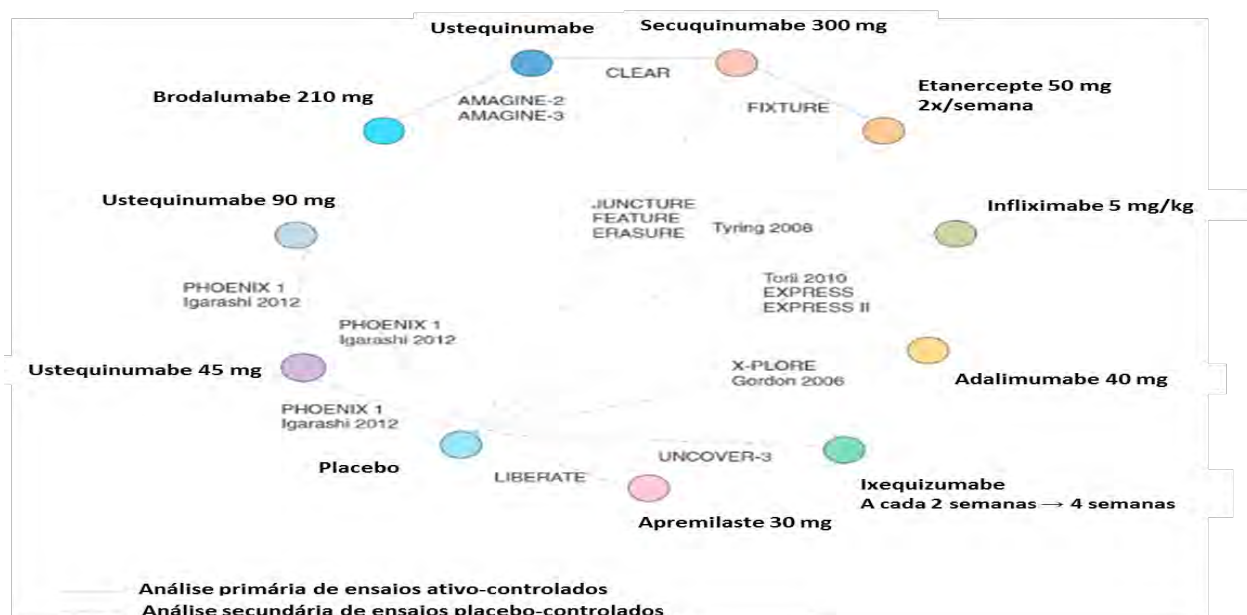
Inaceitável (0) Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

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

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

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

Dezessete ECR's ou estudos *head-to-head* foram incluídos, totalizando 6.113 pacientes randomizados. Destes, cinco ECR's avaliaram o secuquinumabe: FEATURE (Blauvelt *et al.*, 2015); ERASURE (Langley *et al.*, 2014); FIXTURE (Langley *et al.*, 2014); JUNCTURE (Paul *et al.*, 2015); CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015). O diagrama em rede mostrando as comparações desta meta-análise é apresentado na Figura 2.



**Figura 2. Diagrama em rede.** Fonte: Adaptada de Sawyer *et al.* 2019.

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

De acordo com os resultados apresentados pela meta-análise de 52 semanas para ensaios ativo-controlados (Tabela 8), o secuquinumabe foi o medicamento, associado a proporções significativamente maiores de pacientes com respostas PASI 75/90/100.



**Tabela 8. Resumo dos resultados de eficácia obtidos por Sawyer *et al.* (2019)**

Intervenção	Comparador	PASI 75 RR (95% IC)	PASI 90 RR (95% IC)	PASI 100 RR (95% IC)
Meta-análise de 52 semanas para ensaios ativo-controlados				
Secuquinumabe 300 mg	Ustequinumabe	1,15 (1,03 – 1,48)	1,23 (1,05 – 1,67)	1,4 (1,12 – 2,07)
	Etanercepte	1,49 (1,10 – 2,66)	1,79 (1,19 – 3,49)	2,48 (1,44 – 5,39)
Meta-análise de 52 semanas para ensaios placebo-controlados				
Secuquinumabe 300 mg	Adalimumabe	1,19 (0,95 – 2,26)	1,32 (0,91 – 3,05)	1,56 (0,86 – 4,58)
	Etanercepte	1,48 (1,10 – 2,59)	1,82 (1,20 – 3,49)	2,45 (1,44 – 5,18)
	Infliximabe	1,13 (0,97 – 1,73)	1,23 (0,96 – 2,13)	1,39 (0,93 – 2,84)
	Ustequinumabe	1,15 (1,03 – 1,48)	1,25 (1,06 – 1,71)	1,42 (1,13 – 2,09)
	Ustequinumabe 45 mg	1,09 (0,96 – 1,57)	1,15 (0,93 – 1,87)	1,26 (0,89 – 2,39)
	Ustequinumabe 90 mg	1,03 (0,89 – 1,35)	1,05 (0,84 – 1,54)	1,09 (0,76 – 1,84)

Fonte: Adaptada de Sawyer *et al.*, 2019

RR: Razão de Risco; IC: intervalo de confiança

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

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

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

Um total de 40 estudos clínicos controlados e randomizados (ECR's) foram incluídos nesta meta-análise, proporcionando 56 comparações de 11 intervenções diferentes. Um total de 22.884 pacientes foram avaliados. Dentre os estudos incluídos na meta-análise, 4 avaliaram secuquinumabe: FEATURE (Blauvelt *et al.*, 2015); ERASURE (Langley *et al.*, 2014); FIXTURE (Langley *et al.*, 2014); JUNCTURE (Paul *et al.*, 2015).

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

De acordo com os resultados apresentados (Tabela 9), dentre os agentes biológicos, utilizados como comparadores, para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, o secuquinumabe e infliximabe foram os medicamentos que atingiram a maior diferença de



risco (DR) para o desfecho PASI 75 (0,76 ambos) e PASI 90 (0,53 ambos) e o secuquimabe atingiu a maior diferença de risco para o PASI 100 (0,28).

**Tabela 9. Resumo dos resultados de eficácia obtidos por De Carvalho *et al.* (2017)**

Medicamento, dose (n)	PASI 75 DR (95% IC)	PASI 90 DR (95% IC)	PASI 100 DR (95% IC)	Nº semanas (desfecho primário)
Secuquimabe 300 mg (n=691)	0,76 (0,71 – 0,81)	0,53 (0,46 – 0,60)	0,28 (0,22 – 0,34)	12
Infliximabe 5mg/kg (n=844)	0,76 (0,73 – 0,79)	0,53 (0,46 – 0,60)	---	10
Ustequimabe 90 mg (n=729)	0,67 (0,60 – 0,74)	0,42 (0,30 – 0,54)	0,15 (0,07 – 0,22)	12
Ustequimabe 45 mg (n=949)	0,64 (0,60 – 0,69)	0,45 (0,35 – 0,55)	0,16 (0,10 – 0,21)	12
Adalimumabe 40 mg (n=1054)	0,62 (0,58 – 0,67)	0,43 (0,39 – 0,46)	0,18 (0,12 – 0,24)	12-16
Etanercepte 100mg/sem. (n=2422)	0,44 (0,40 – 0,48)	0,22 (0,18 – 0,25)	0,05 (0,04 – 0,07)	12
Etanercepte 50mg/sem. (n=535)	0,31 (0,27 – 0,35)	0,10 (0,07 – 0,13)	0,06 (0,01 – 0,10)	12

Fonte: Adaptada de Carvalho *et al.*, 2017.

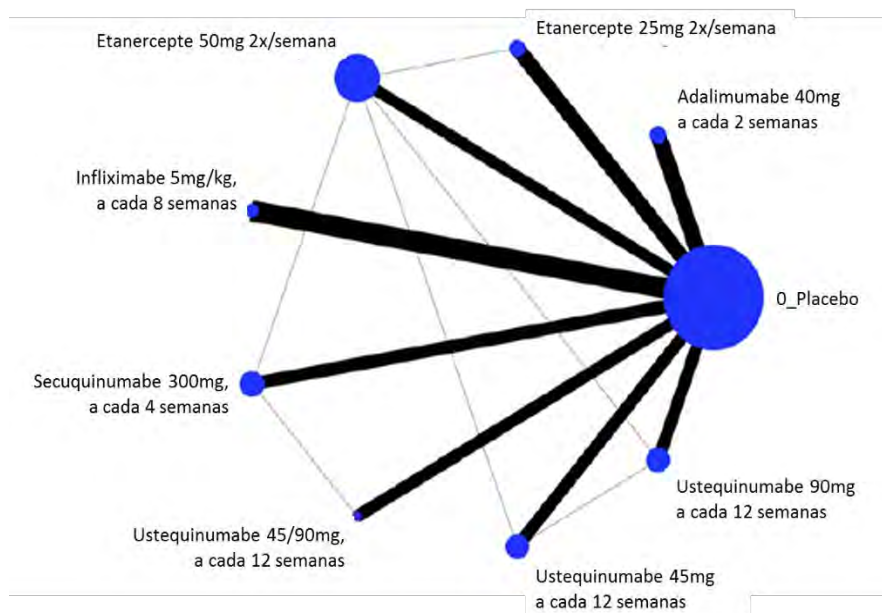
DR: diferença de risco, sendo que DR>0 denota que os pacientes que receberam o medicamento apresentaram maior risco de atingir o desfecho comparado com placebo; IC: intervalo de confiança; sem.: semana.

Os autores concluem que os medicamentos anti-IL17, como o secuquimabe, têm a mesma ou melhor eficácia do que os agentes anti-TNF e anti-IL-12/23, em proporcionar aos pacientes pelo menos 75% a 90% de melhora do escore PASI. Se utilizarmos o desfecho PASI 100, os medicamentos anti-IL17 tendem a apresentar um melhor desempenho do que os agentes anti-TNF e anti-IL-12/23.

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

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

Vinte e sete ECR's ou estudos *head-to-head* foram incluídos, totalizando 10.629 pacientes randomizados, sendo 6.540 para biológicos e 4.089 para tratamentos convencionais. Destes, cinco ECR's avaliaram o secuquimabe: FEATURE (Blauvelt *et al.*, 2015); ERASURE (Langley *et al.*, 2014); FIXTURE (Langley *et al.*, 2014); JUNCTURE (Paul *et al.*, 2015); CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015). O diagrama em rede mostrando as comparações desta meta-análise é apresentado na Figura 3.



**Figura 3. Diagrama em rede.** Fonte: Adaptada de Gómez-García *et al.* 2017.

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

Todos os biológicos mostraram eficácia superior ao placebo em todos os desfechos avaliados. O secuquinumabe e infliximabe foram os biológicos mais efetivos nos desfechos PASI 75, PASI 90 e IGA/PGA/sPGA de 0 ou 1. Além disso, o secuquinumabe foi o mais efetivo com relação ao DLQI 0 ou 1. A Tabela 10 mostra o resumo dos resultados das comparações entre biológicos e placebo.

**Tabela 10. Resultados das comparações diretas agrupadas dos biológicos versus placebo**

Medicamento	PASI 75 (OR, 95% IC)	PASI 90 (OR, 95% IC)	IGA/PGA/sPGA = 0/1	DLQI = 0/1
Secuquinumabe 300 mg (12 sem)	87,1 (55,0 – 137,8)	96,0 (48,8 – 188,6)	68,7 (41,9 – 112,7)	62,1 (35,6 – 108,4)
Infliximabe 5mg/kg (10 sem)	118,9 (60,9 – 232,0)	84,1 (31,0 – 228,5)	127,8 (55,6 – 294,2)	----
Ustequinumabe 90 mg (12 sem)	73,7 (47,0 – 115,6)	61,3 (13,1 – 287)	48,4 (32,4 – 72,4)	48,4 (32,4 – 72,4)
Ustequinumabe 45 mg (12 sem)	56,2 (36,0 – 87,8)	56,0 (20,6 – 152,2)	39,9 (26,8 – 56,9)	39,9 (26,8 – 59,6)
Adalimumabe 40 mg (16 sem)	30,7 (21,5 – 43,9)	22,1 (8,2 – 60,0)	29,4 (19,4 – 44,5)	18,1 (4,8 – 67,7)
Etanercepte 50 mg (12 sem)	17,9 (14,0 – 22,9)	16,5 (9,8 – 28,0)	16,0 (11,3 – 22,7)	9,6 (6,4 – 14,2)

Fonte: Adaptada de Gómez-García *et al.* 2017

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

Dentre os estudos incluídos na meta-análise, foram incluídos dois estudos *head-to-head* que compararam secuquinumabe 300mg com etanercepte 50mg e com ustequinumabe 45mg e 90mg, respectivamente, o FIXTURE (Langley *et al.*, 2014) e o CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015). Em ambas as comparações diretas, o secuquinumabe foi superior, conforme mostrado na Tabela 11.

**Tabela 11. Resultados das comparações diretas de secuquinumabe com outros biológicos**

Desfechos	vs. etanercepte 50mg (OR, 95% IC)	vs. ustequinumabe 45mg / 90mg (OR, 95% IC)
PASI 75 (12 sem)	4,29 (3,05 – 6,03)	2,67 (1,61 – 4,41)
PASI 90 (12 sem)	4,52 (3,19 – 6,39)	2,72 (1,93 – 3,82)
IGA/PGA/sPGA 0/1 (12 sem)	4,46 (3,20 – 6,22)	2,28 (1,59 – 3,29)
DLQI 0/1 (12 sem)	2,50 (1,82 – 3,43)	1,84 (1,33 – 2,53)

Fonte: Adaptada de Gómez-García *et al.* 2017

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

A Tabela 12 apresenta o resumo dos resultados das comparações indiretas envolvendo secuquinumabe. O secuquinumabe mostrou-se como o mais efetivo no desfecho PASI 75, quando comparado com adalimumabe, etanercepte e ustequinumabe. Já no desfecho PASI 90, o secuquinumabe foi o mais efetivo em todas as comparações avaliadas.

**Tabela 12. Resultados das comparações mistas entre secuquinumabe e outros biológicos**

Tratamento 1	Tratamento 2	PASI 75 (OR, 95% IC)	PASI 90 (OR, 95% IC)
Adalimumabe 40mg	Secuquinumabe 300mg	0,33 (0,20 – 0,55)	0,25 (0,10 – 0,65)
Etanercepte 50mg	Secuquinumabe 300mg	0,23 (0,17 – 0,32)	0,21 (0,11 – 0,38)
Infliximabe 5mg/kg	Secuquinumabe 300mg	1,30 (0,61 – 2,75)	0,98 (0,28 – 3,39)
Secuquinumabe 300mg	Ustequinumabe 45mg	2,23 (1,44 – 3,47)	2,07 (0,95 – 4,54)
Secuquinumabe 300mg	Ustequinumabe 90mg	1,74 (1,13 – 2,68)	1,75 (0,80 – 3,82)

Fonte: Adaptada de Gómez-García *et al.* 2017

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

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

A Tabela 13 mostra, em resumo, os resultados de segurança obtidos na meta-análise para todos os biológicos avaliados.

**Tabela 13. Resultados agrupados de segurança**

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

Fonte: Adaptada de Gómez-García *et al.* 2017

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

Com base nos resultados, o etanercepte 25mg foi classificado como o tratamento com maior probabilidade de produzir algum evento adverso comparado com placebo. Infliximabe foi classificado como segundo tratamento com maior risco de qualquer evento adverso. Secuquinumabe é o tratamento com maior probabilidade de produzir um evento adverso infeccioso. Na maioria dos casos, os EAs infecciosos foram leves ou moderados.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

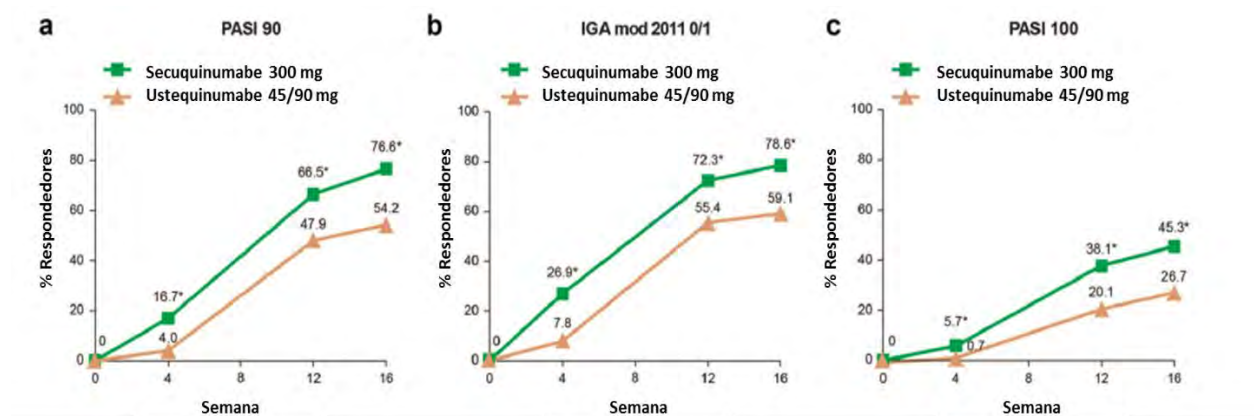
O estudo CLARITY (16 semanas) teve como objetivo principal demonstrar a superioridade de secuquinumabe *versus* ustequinumabe com relação a resposta PASI 90 e IGA mod 2011 = 0/1

(pele limpa ou quase limpa) na semana 12. Outros desfechos de eficácia avaliados foram (dispostos hierarquicamente): resposta PASI 75 na semana 12, resposta PASI 75 na semana 4, PASI 90 na semana 16, PASI 100 na semana 16, IGA mod 2011 = 0/1 na semana 16 e PASI 100 na semana 12. O escore DLQI de 0/1 (mensurado nas semanas 4, 12 e 16) e a segurança dos tratamentos também foram avaliados no estudo.

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

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

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



**Figura 4. A: Resposta PASI 90. B: IGA mod 2011 = 0/1 (pele limpa ou quase limpa). C: Resposta PASI 100.** Fonte: Adaptada de Bagel *et al.* 2018.

Dados ausentes imputado por *multiple imputation*. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IGA mod 2011 = 0/1: *Investigator's Global Assessment, 2011 modification*, pontuação pele limpa (0) ou quase limpa (1). \* $p < 0,0001$ .

Conforme observado na Figura 6, as respostas PASI 90, IGA mod 2011 0/1 e PASI foram maiores para secuquinumabe, comparado ao ustequinumabe, em todos os pontos de seguimento desde a semana 4 até a semana 16.

Os resultados dos objetivos secundários também demonstraram uma eficácia superior do secuquinumabe, comparado ao ustequinumabe, em todos os desfechos de interesse, conforme apresentados na Tabela 14.

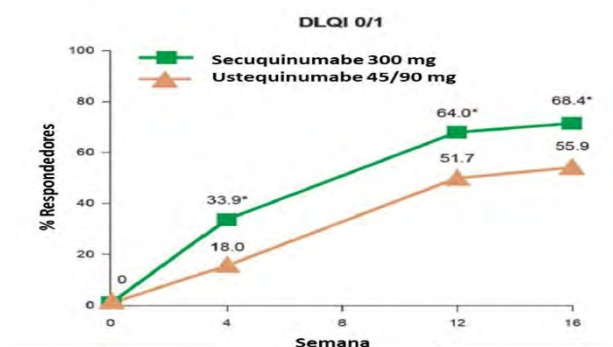
**Tabela 14. Análise de eficácia hierárquica dos objetivos secundários (% respondedores)**

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

Fonte: Adaptada de Bagel *et al.* 2018

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

Com relação aos desfechos para qualidade de vida, a proporção de pacientes com resposta DLQI 0/1 foi maior para pacientes no grupo do secuquinumabe, em comparação ao grupo com ustequinumabe, na semana 4 (33,9% vs. 18,0%;  $p<0,0001$ ), na semana 12 (64,0% vs. 51,7%;  $p<0,0001$ ) e na semana 16 (68,4% vs. 55,9%;  $p<0,0001$ ) (Figura 5).



**Figura 5. Resposta DLQI 0/1 até a semana 16.** Fonte: Adaptada de Bagel *et al.* 2018.

Dados ausentes imputados pelo método da última observação levada adiante. DLQI 0/1: *Dermatology Life Quality Index 0/1* (representando nenhum impacto da doença de pele na qualidade de vida dos pacientes). \* $p<0,0001$

O perfil de segurança do secuquinumabe foi comparável ao do ustequinumabe, conforme observado na Tabela 15.



**Tabela 15. Eventos adversos emergentes do tratamento até a semana 16**

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

Fonte: Adaptada de Bagel *et al.* 2018

Os dados são n (%), salvo indicação contrária

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

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério.

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

O CARIMA foi um estudo de fase III (exploratório), randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, com duração de 52 semanas, que explorou os efeitos do tratamento com secuquinumabe em marcadores de risco cardiovasculares em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

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

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



cegamento, os pacientes dos grupos A e B receberam injeções semanais de placebo durante as semanas 13 a 15, enquanto os grupos C e D receberam a dose semanal inicial de secuquinumabe.

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

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

Na semana 52, os valores de DMF aumentaram para uma média de 6,3% ± 4,6% no grupo A (SEC-300 mg) e 6,0% ± 4,2% no grupo B (SEC-150 mg). No grupo A, o DMF na semana 52 foi significativamente melhor em comparação com o *baseline* (alteração DMF em relação ao *baseline*: +2,1%, intervalo de confiança de 95% [IC] = 0,8–3,3; p=0,0022). A Tabela 16 apresenta os valores de DMF no *baseline* e nas semanas 12 e 52.

**Tabela 16. Dilatação Mediada por Fluxo nas semanas 12 e 52**

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

Fonte: Adaptada de Von Stebut *et al.*, 2018

DMF: Dilatação Mediada por Fluxo; DP: desvio padrão

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

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

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

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

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

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

O CLEAR foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos, *head-to-head*, que comparou secuquinumabe 300 mg e ustequinumabe 45 mg e 90 mg, no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, com duração de 52 semanas. Os resultados de 16 semanas deste estudo foram previamente publicados por Thaçi *et al.* (2015) e considerados na revisão sistemática com meta-análise conduzida por Gómez-García *et al.* (2017), conforme resumido no item 4.6.2.

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

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

Os dados de PASI e IGA mod 2011 ausentes foram imputados de forma conservadora como ausência de resposta (NRI, *nonresponse imputation*) e também utilizando um método de imputação metodologicamente mais sofisticado de imputação múltipla (MI, *multiple imputation*), o qual consiste no método mais apropriado para dados de longo prazo e com menos vieses que outros métodos, como o NRI.

Eficácia significativamente superior de secuquinumabe *versus* ustequinumabe foi observada para os desfechos de PASI 75/90/100 e IGA mod 2011 = 0/1, nas semanas 24 e 52, conforme apresentado na Tabela 17.

**Tabela 17. Respostas PASI e IGA mod 2011 = 0/1 nas semanas 24 e 52**

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

Fonte: Adaptada de Blauvet et al, 2017b

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

Significância estatística foi atingida nas semanas 16 e 52 a favor do grupo tratado com secuquinumabe na redução dos sintomas, como mostrado na Tabela 18.

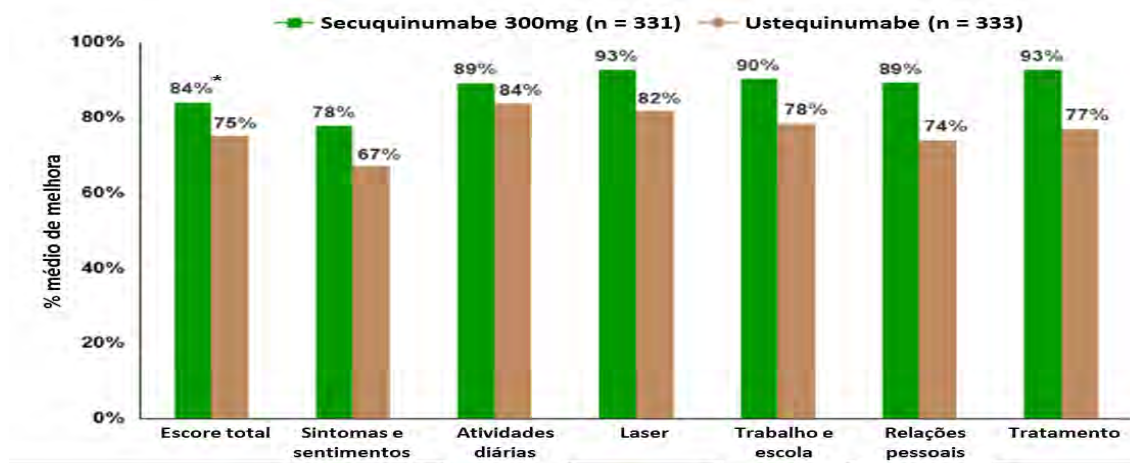
**Tabela 18. Alterações a partir do baseline dos sintomas da psoríase relatado pelo paciente**

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

Fonte: Adaptada de Blauvet et al, 2017b

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

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

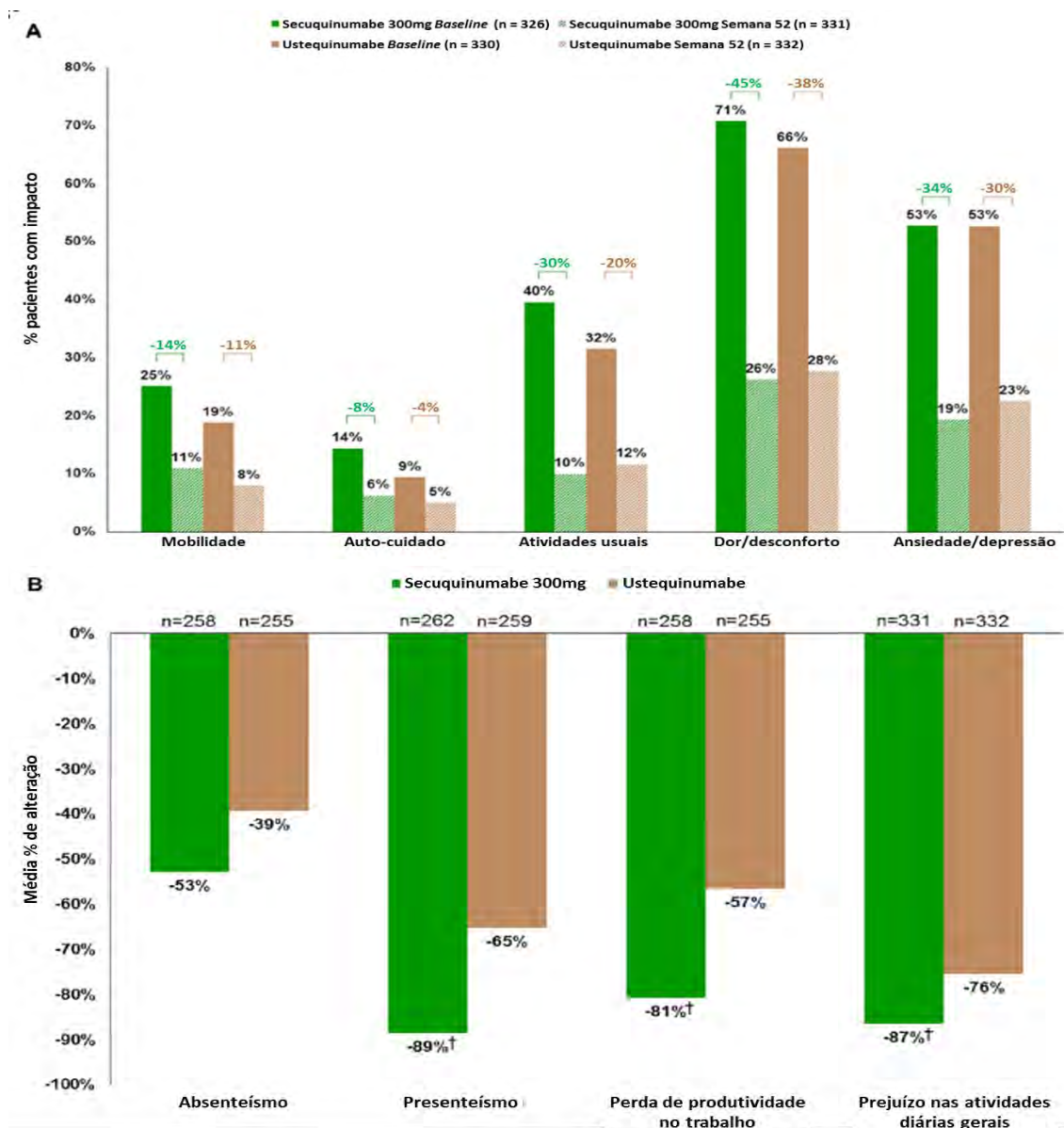


**Figura 6. Percentual médio de melhoras a partir do baseline no escore total de DLQI e subescalas individuais na semana 52.** Fonte: Adaptada de Blauvelt et al. 2017b.

Os dados ausentes foram imputados com o último valor observado. (\*)  $p = 0,0002$  vs. ustequinumabe pelo teste de *van Elteren*. Valores p para as subescalas não foram avaliados. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*.

Em todos os pontos de tempo avaliados, resultados superiores foram observados no grupo de secuquinumabe *versus* ustequinumabe na avaliação do estado de saúde através da escala visual analógica do EQ-5D-3L (0-100) e em todos os domínios deste instrumento (Figura 7A). O

secuquinumabe também mostrou efeitos positivos significativos na produtividade no trabalho e atividades diárias gerais avaliados pelo instrumento WPAI-PSO (Figura 7B).



**Figura 7. A: Percentual de pacientes com impacto nos domínios de EQ-5D-3L no baseline e na semana 52. B: Porcentagens de redução no impacto no WPAI-PSO a partir do baseline até a semana 52.** Fonte: Adaptada de Blauvelt *et al.* 2017b.

Os dados ausentes foram imputados com o último valor observado. Os pacientes classificaram seu nível de impacto em cada dimensão em categorias de resposta de 1 a 3 (sem problemas, problema moderado, ou problema grave); esta figura mostra os percentuais de pacientes que reportaram problemas graves ou moderados em cada dimensão. †p<0,01 vs ustequinumabe por análise do covariância. EQ-5D: EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire (EQ-5D; versão EQ-5D-3L); WPAI-PSO: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Psoriasis.

O perfil de segurança do secuquinumabe foi comparável ao do ustequinumabe. Uma morte foi relatada durante o estudo (de causa desconhecida) no grupo de ustequinumabe em um

paciente com histórico de diabetes e doença cardiovascular. Cinquenta e seis pacientes apresentaram eventos adversos sérios e todos foram eventos únicos, exceto por dois casos de melanoma maligno no grupo de secuquimumabe, ambos em pacientes com nervos melanocíticos displásicos. Os eventos adversos mais comuns, para ambos os grupos, foram nasofaringite e dor de cabeça. A maioria dos casos de candidíase foram de infecções orais, todas foram leves ou moderadas e nenhuma levou à descontinuação do tratamento. Não houve relato de neutropenia grau 3 ou 4, doença inflamatória no intestino ou tuberculose.

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

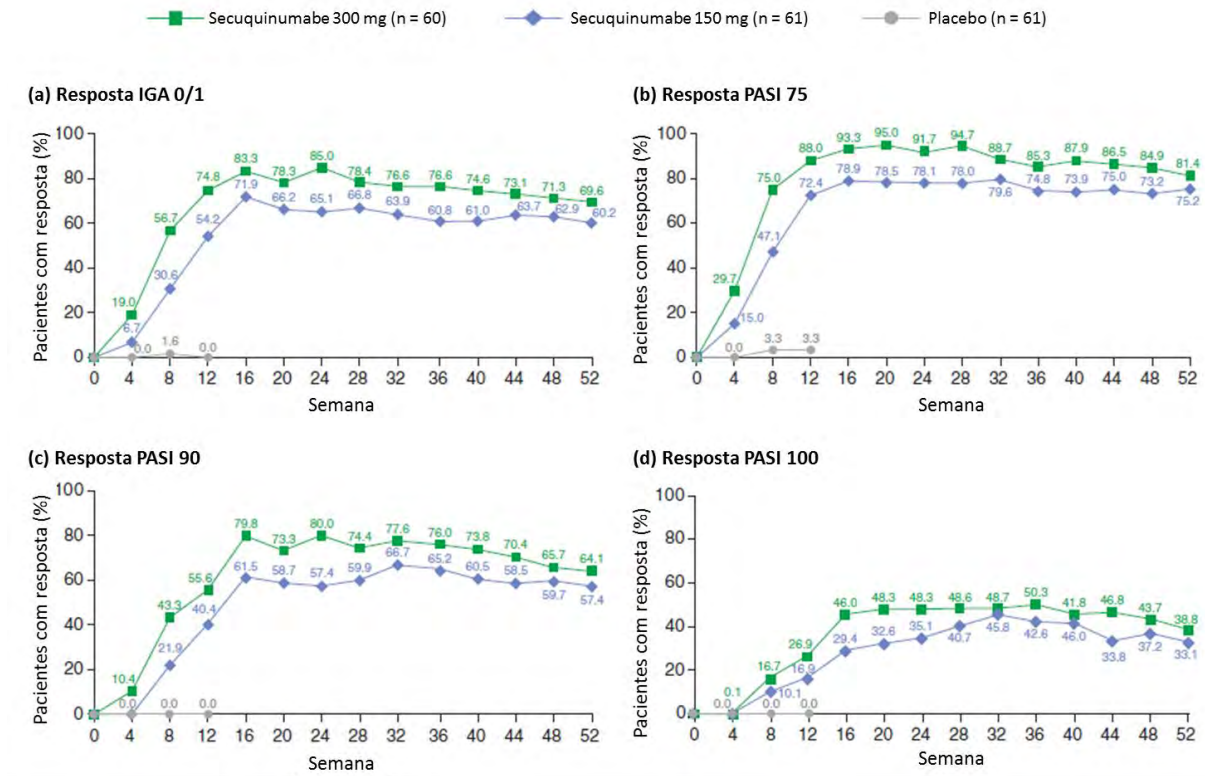
O JUNCTURE foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, de grupos paralelos, que teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e aceitabilidade do paciente à autoadministração de secuquimumabe. A publicação de Lacour *et al.* (2017) apresentou os resultados de 52 semanas do estudo. Os resultados de 12 semanas do estudo JUNCTURE foram previamente publicados por Paul *et al.* (2015) e considerados nas revisões sistemáticas conduzidas por De Carvalho *et al.* (2017), Gómez-García *et al.* (2017) e Rungapiromnan *et al.* (2017), conforme resumidos nos itens 4.6.5; 4.6.6; e 4.6.7, respectivamente.

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

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

As respostas de eficácia com secuquimumabe foram sustentadas até a semana 52, conforme ilustrado na Figura 8.

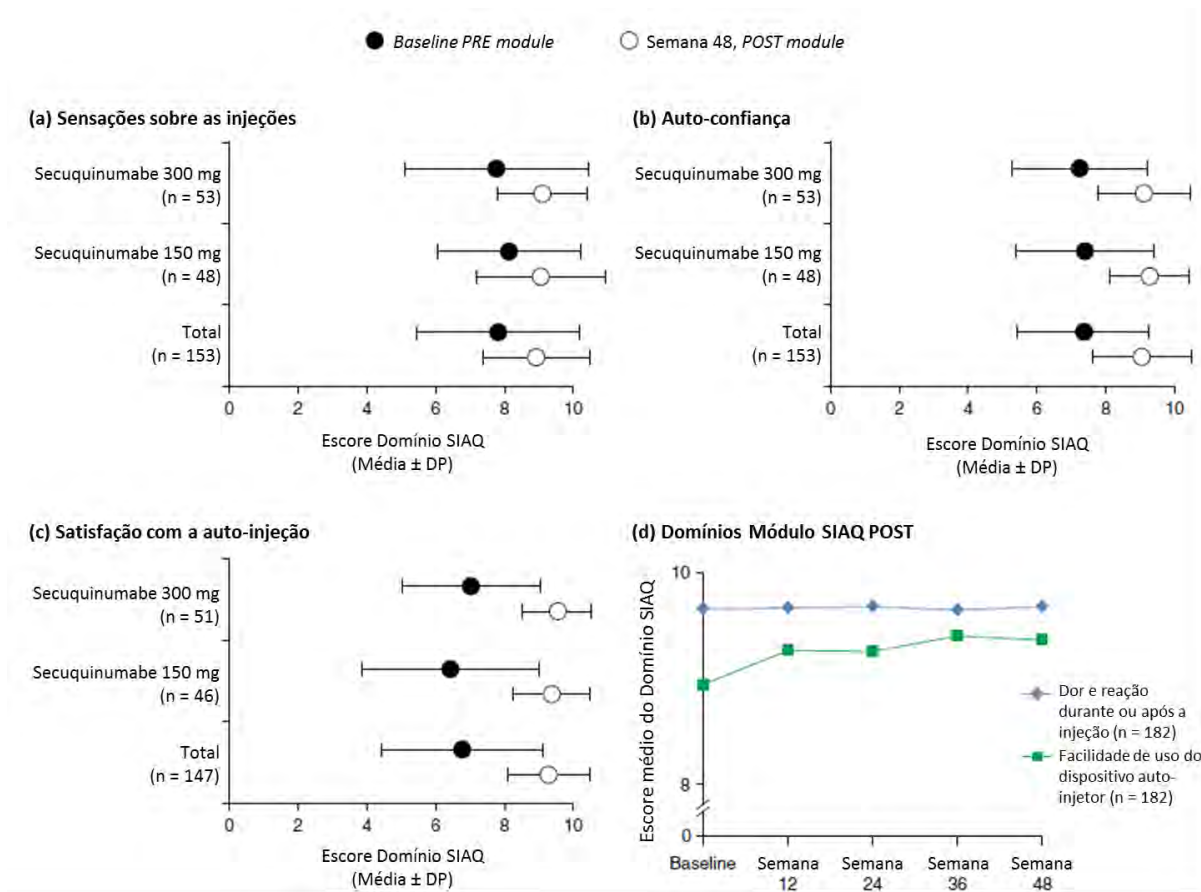




**Figura 8. Eficácia ao longo do tempo para pacientes inicialmente randomizados para secuquinumabe.** Fonte: Adaptada de Lacour *et al.* 2017.

Analisado por *multiple imputation* Taxas de resposta clínica para (a) IGA 0/1, (b) PASI 75, (c) PASI 90 e (d) PASI 100 a partir da *baseline* até a semana 52. O valor *n* representa o número de pacientes avaliáveis. IGA 0/1: *Investigator's Global Assessment, 2011 modified version*, melhoras para escores de 0 ou 1 (pele limpa ou quase limpa); PASI 75/90/100: 75%/90%/100% de melhora a partir da *baseline* em *Psoriasis Area and Severity Index*.

Os escores de três domínios (sentimento sobre autoinjeção, autoconfiança e satisfação com autoinjeção) reportados pelos pacientes foram elevados na *baseline* e se mantiveram elevados até a semana 48 (Figura 9). Houve um aumento na satisfação dos pacientes entre a *baseline* e a semana 48. Na semana 48, os escores médios dos domínios para a população inteira do estudo foram de 9,38 para facilidade de uso e 9,70 para ausência de dor e de reação durante ou depois da injeção. Similarmente, altos níveis de aceitabilidade foram reportados, na semana 48: 8,92 para sentimento em relação às injeções; 9,40 para autoimagem; 9,02 para autoconfiança e 9,23 para satisfação com autoinjeção. 99,4% (todos pacientes exceto 1) relataram que se sentiam confortáveis com a autoadministração em seu domicílio (sem a supervisão de uma equipe médica) mesmo após a primeira administração.



**Figura 9. Aceitabilidade do autoinjeter reportada pelo paciente.**

Fonte: Adaptada de Lacour *et al.* 2017.

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

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

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



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

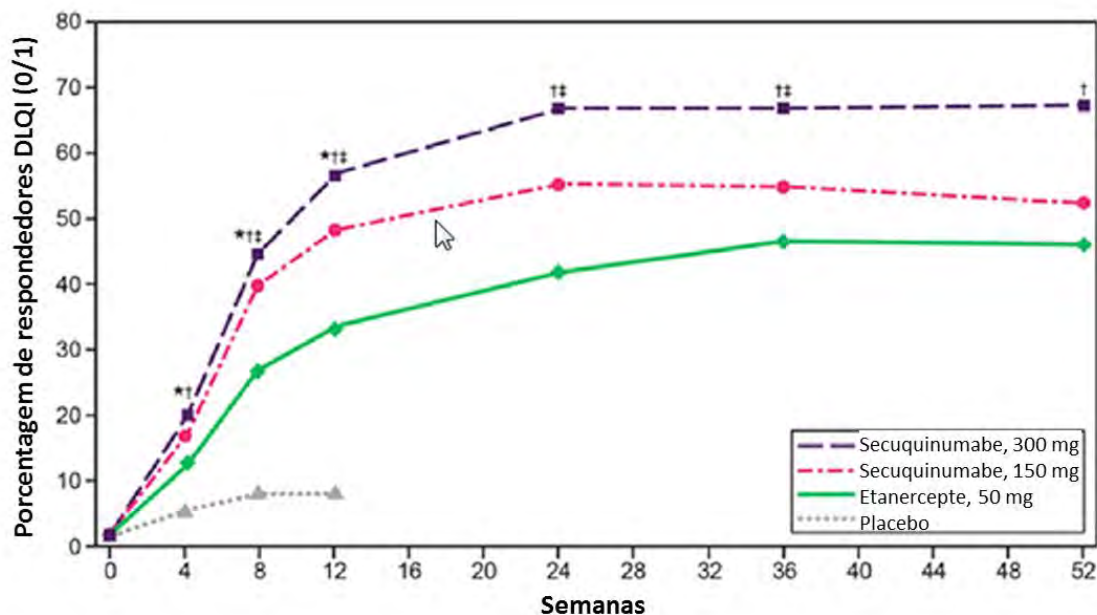
### 1.7.9 ERASURE e FIXTURE, 52 semanas (Strober *et al.*, 2017)

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

Os resultados de 12 semanas desses dois estudos foram previamente publicados por Langley *et al.* (2014) e considerados nas revisões sistemáticas conduzidas por De Carvalho *et al.* (2017), Gómez-García *et al.* (2017) e Rungapiromnan *et al.* (2017), conforme resumidos nos itens 4.6.5; 4.6.6; e 4.6.7, respectivamente.

Dos 2.402 pacientes randomizados para ambos os estudos, 1.470 (72%) foram incluídos nesta análise: 572 para secuquinumabe 300 mg; 572 para secuquinumabe 150 mg; 326 para etanercepte; 572 para placebo. As características clínicas e demográficas na *baseline* foram similares entre todos os grupos de tratamento. Os pacientes foram predominantemente do sexo masculino e a idade média variou de 42,9 a 44,8 anos (secuquinumabe 300 mg: 44,5 anos; secuquinumabe 150 mg: 44,8 anos; etanercepte: 42,9 anos; e placebo: 44,8 anos). Os escores médios de PASI na *baseline* foram similares entre os grupos e variaram de 22,9 a 23,3. Os escores de DLQI na *baseline* também foram similares entre os grupos e mostraram efeito moderado na qualidade de vida, variando de 12,8 – 13,6. A maioria dos pacientes (97,7%) completou o DLQI no início do estudo (*baseline*). Dados ausentes para DLQI variaram de 6,2% a 15,8% entre as semanas 24 e 52.

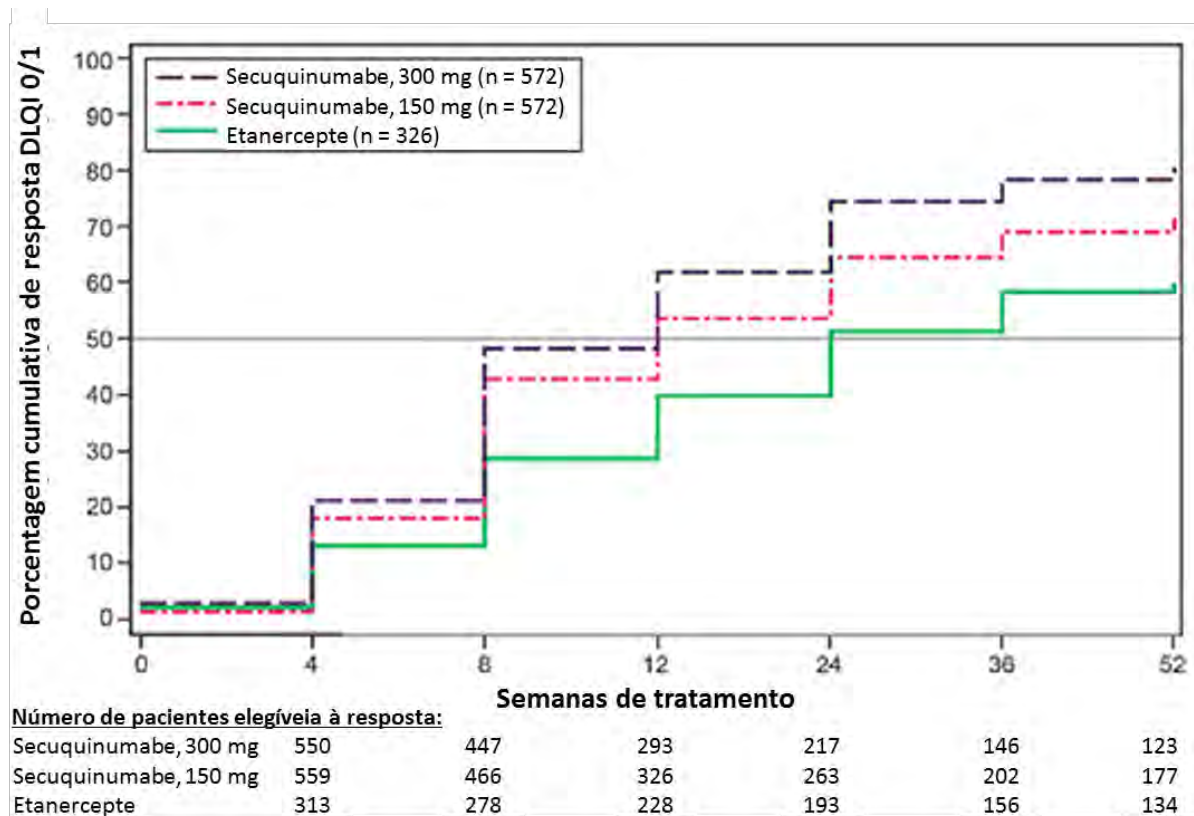
A Figura 10 representa a proporção de pacientes que atingiram o escore DLQI 0/1 ao longo do tempo em cada grupo de tratamento. O escore de DLQI de 0/1 significativamente superior de secuquinumabe *versus* etanercepte foi observado já no início da semana 4 e sustentado até semana 52 (com 2 exceções para SEC 150 mg vs ETA: na semana 4 [P = 0,0553] e na semana 52 [P = 0,0843]).



**Figura 10. Porcentagem de pacientes com escore total de DLQI de 0/1 por grupo de tratamento, desde a randomização até a semana 52.** Fonte: Adaptada de Strober *et al.* 2017.

Pacientes do grupo placebo que não atingiram *Psoriasis Area and Severity Index* 75 na semana 12 foram rerrandomizados para secuquinumabe; a análise não contém o grupo placebo além da semana 12. \* $p < 0,001$ , 150 mg *versus* placebo; 300 mg *versus* placebo. †  $p < 0,05$ , 300 mg *versus* etanercepte. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*.

Durante a semana 52, a resposta de DLQI 0/1 ocorreu em 456 dos 571 indivíduos (79,9%) no grupo SEC 300 mg e 404 dos 571 indivíduos (70,8%) no grupo SEC 150 mg *versus* 193 dos 325 indivíduos (59,4%) no grupo ETA. O tempo médio de resposta foi 12 semanas tanto para SEC 300 mg quanto para SEC 150 mg e 24 semanas para ETA ( $P < 0,01$ ), como ilustrado na Figura 11.



**Figura 11. Tempo para obtenção de resposta 0/1 no escore total de DLQI, por grupo de tratamento ativo.** Fonte: Adaptada de Strober *et al.* 2017.

Valores P do teste *long-rank* para comparação geral na curva de Kaplan-Meier: <0,0001, 300 mg *versus* etanercepte; 0,0036, 150 mg *versus* etanercepte. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*.

As comparações de respostas sustentadas com o placebo foram omitidas devido à rerrandomização do grupo placebo na semana 12. As taxas para a resposta sustentada (definidas como a resposta de DLQI 0/1 na semana 24 e mantida até a semana 52), e a redução de 90% a 100% no escore total de PASI na semana 24, foram maiores para os grupos de secuquinumabe do que para etanercepte; 85,8% (278/324) para secuquinumabe 300 mg, 79,4% (177/223) para secuquinumabe 150 mg e 74,6% (50/67) para etanercepte. Além disso, as taxas de respostas foram maiores para o secuquinumabe 300 mg do que o etanercepte entre os indivíduos que obtiveram a resposta de DLQI 0/1 na semana 24 e se manteve até a semana 52, além de uma redução de 100% na resposta de pontuação total PASI na semana 24: secuquinumabe 300 mg, 90,2% (174/193); secuquinumabe 150 mg, 81,1% (86/106); e etanercepte 83,3% (20/24).

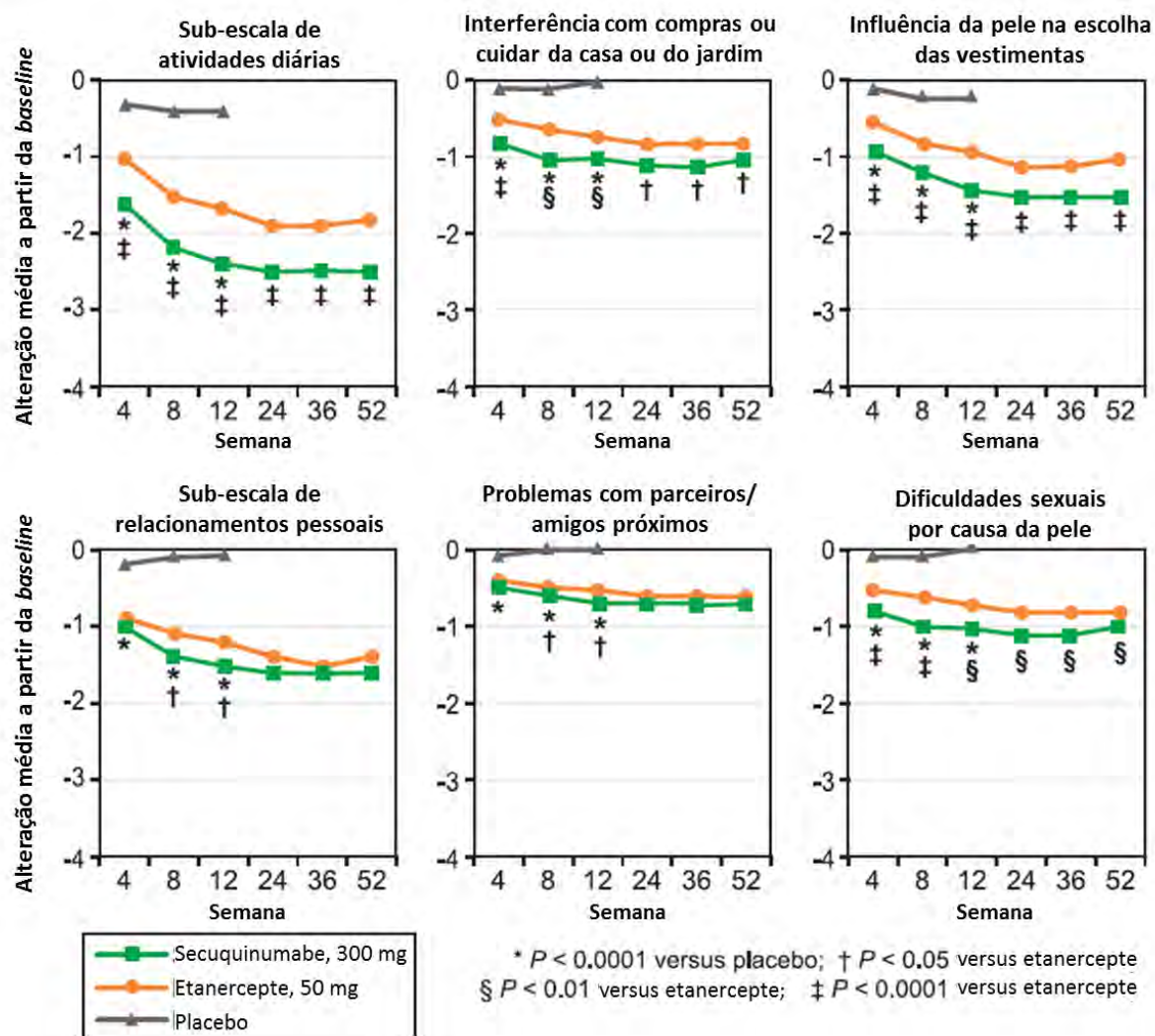
### **1.7.10 ERASURE e FIXTURE, 52 semanas (Korman *et al.*, 2016)**

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

No geral, secuquimumabe 300 mg proporcionou benefícios superiores e alívio eficaz no impacto da psoríase nas AD, incluindo ato de se vestir e RP, *versus* etanercepte e *versus* placebo (Figuras 12 e 13).

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

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



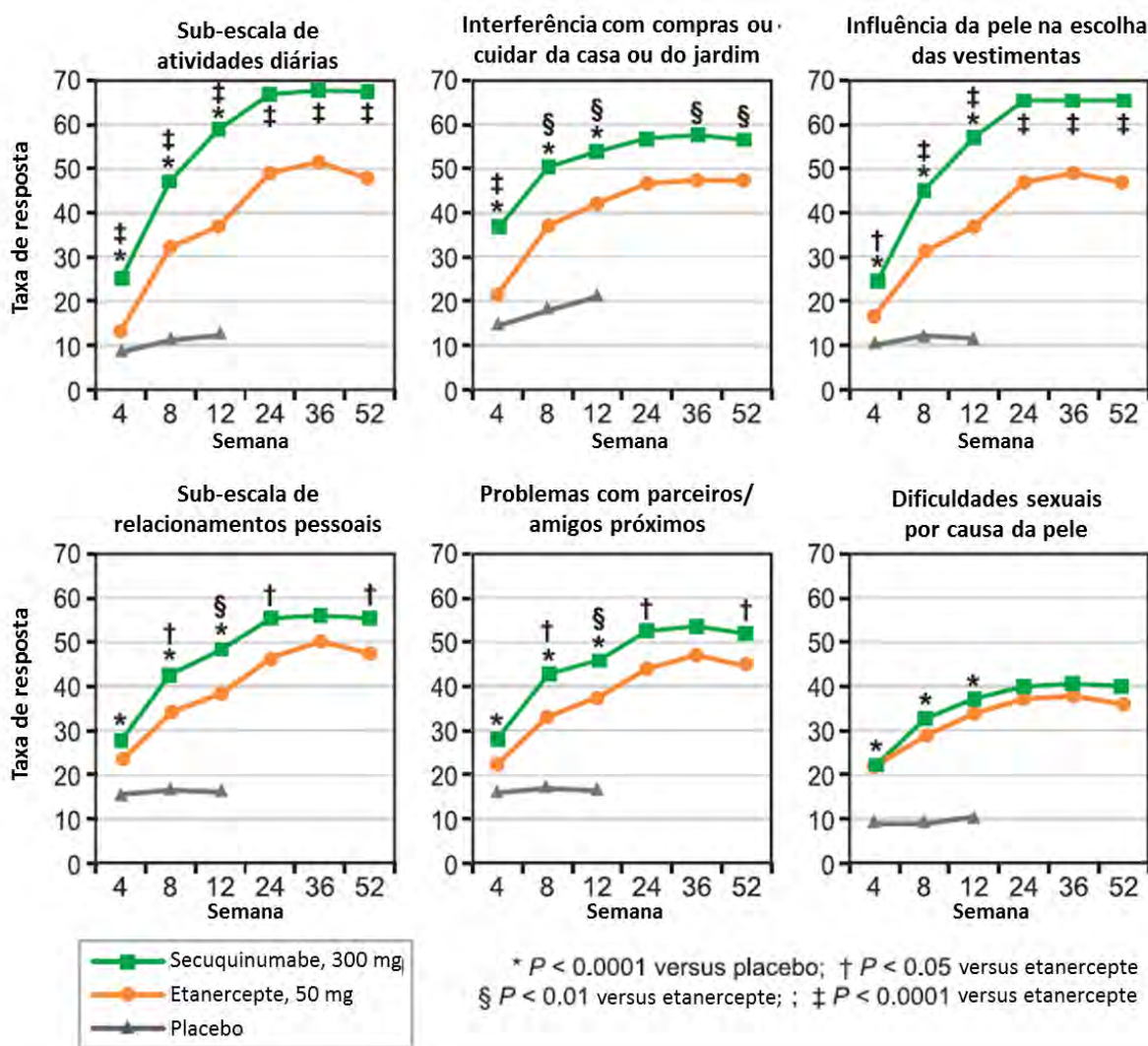
**Figura 12. Médias de redução das subescalas de atividades diárias e relacionamentos pessoais do DLQI.** Fonte: Adaptada de Korman *et al.* 2016.

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

Tendências similares foram observadas na melhora da escala de RP (semana 12: resposta de 47,5% vs. 15,5% e vs. 37,6%,  $p < 0,01$ ; respectivamente secuquinumabe, placebo e etanercepte) e na semana 52 (54,6% vs. 46,8%,  $p < 0,05$ ; secuquinumabe vs. etanercepte) e nos itens individuais em relacionamentos com parceiros/amigos/parentes (semana 12, para



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



**Figura 13. Taxa de respostas das subescalas de atividades diárias e relacionamentos pessoais do DLQI.** Fonte: Adaptada de Korman *et al.* 2016.

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

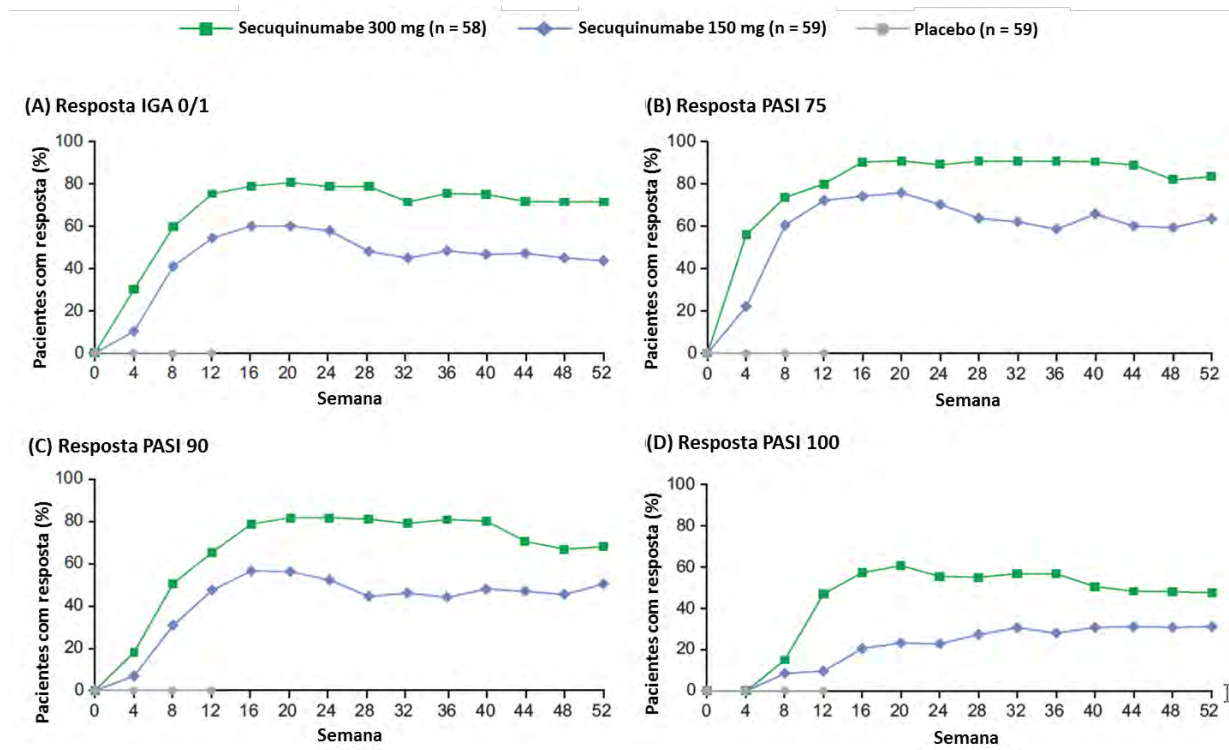
O FEATURE foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, de grupos paralelos, que avaliou a eficácia e segurança de secuquinumabe nos pacientes com psoríase em placas moderada a grave. A publicação de Gottlieb *et al.* (2016) apresentou os resultados de 52 semanas deste estudo, enquanto que os resultados de 12

semanas, foram previamente publicados por Blauvelt *et al.* (2015). Conforme resumidos nos itens 4.6.5; 4.6.6; e 4.6.7, as revisões sistemáticas conduzidas por De Carvalho *et al.* (2017), Gómez-García *et al.* (2017) e Rungapiromnan *et al.* (2017), respectivamente, incluíram os resultados de 12 semanas do estudo FEATURE.

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

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

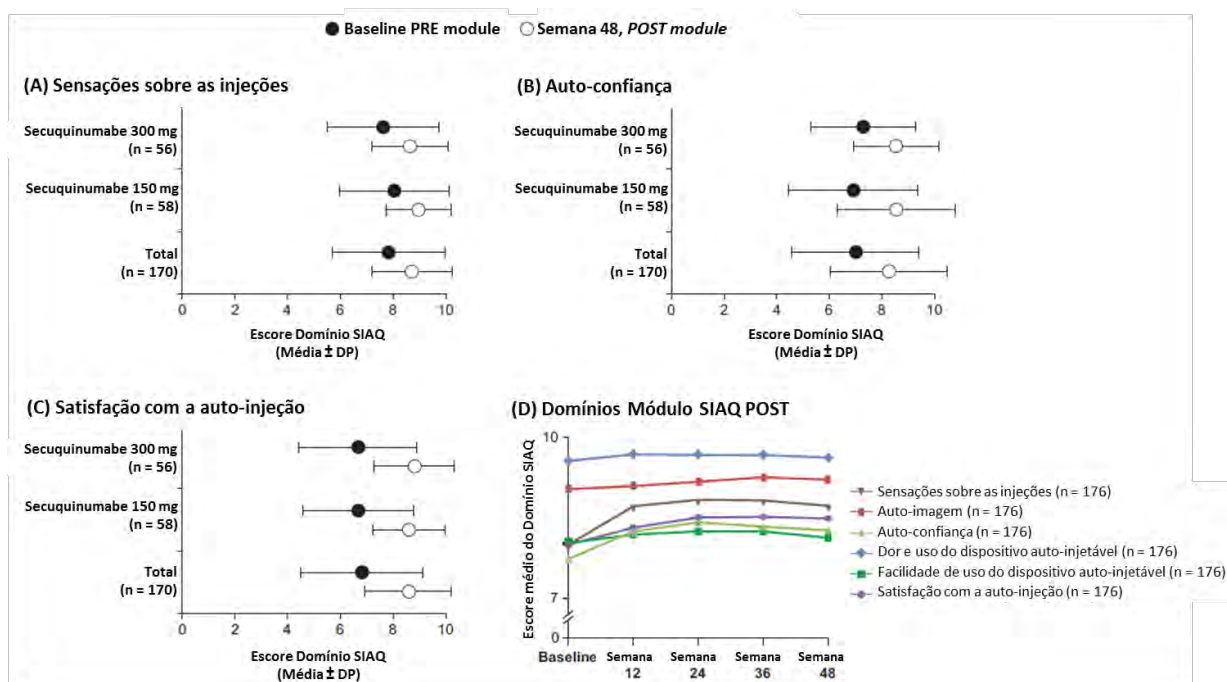
As respostas de eficácia com secuquinumabe foram sustentadas até a semana 52, conforme ilustrado na Figura 14.



**Figura 14. Eficácia de secuquinumabe ao longo do tempo analisada por *multiple imputation*.**  
Fonte: Adaptada de Gottlieb *et al.* 2016.

Taxas de resposta clínica para (A) IGA mod 2011 0/1, (B) PASI 75, (C) PASI 90 e (D) PASI 100 a partir da *baseline* até a semana 52. O valor *n* representa o número de pacientes avaliáveis. IGA 0/1: *Investigator's Global Assessment, 2011 modified version*; PASI 75/90/100: 75%/90%/100% de melhora a partir da *baseline* em *Psoriasis Area and Severity Index*.

A aceitabilidade reportada pelo paciente da seringa pré-preenchida foi avaliada pelo SIAQ (*self-injection assessment questionnaire*). Os escores dos três domínios (sensações sobre as autoinjeções, autoconfiança e satisfação com as autoinjeções) foram elevadas, desde a *baseline* até a semana 48 (Figura 15). No geral, os resultados indicaram que os pacientes estavam confiantes em realizar as autoinjeções com a seringa pré-preenchida e ficaram satisfeitos com a administração de secuquinumabe pela seringa pré-preenchida.



Nenhum dado de segurança novo ou inesperado foi observado até a semana 52 comparado com os achados de segurança até a semana 12, reportados anteriormente (Blauvelt A. *et al.*, 2015). Os resultados foram consistentes com estudos prévios de fase 3. Dois casos de malignidade foram reportados em pacientes recebendo secuquinumabe 300mg: carcinoma de



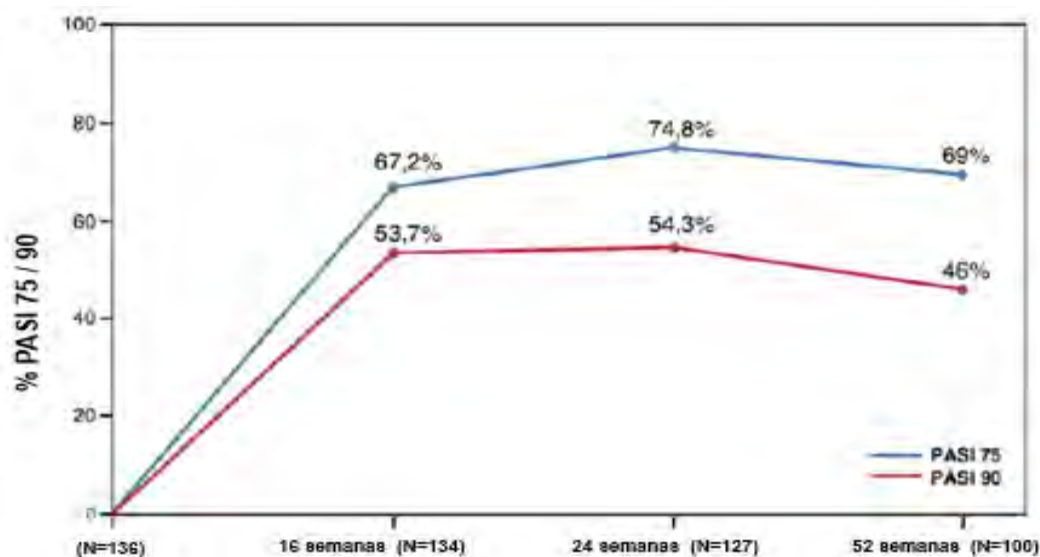
células escamosas, durante o período de manutenção, e carcinoma de células escamosas de linfonodo, que ocorreu durante a fase de manutenção e levou a descontinuação do tratamento; e dois casos em pacientes de secuquimumabe 150mg: carcinoma adenoescamoso metastático e carcinoma basocelular. Dois eventos MACE (*major adverse cardiovascular events*) foram reportados. Ocorreram duas mortes, um paciente rerrandomizado para secuquimumabe 300mg devido ao excesso de consumo alcóolico e outro por parada cardíaca em paciente randomizado para secuquimumabe 300mg; pneumonia, carcinoma adenoescamoso metastático, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, histórico de hipertensão, doença arterial coronária, cardiomiopatia, hipercolesterolemia, hipotireoidismo contribuíram para a causa da morte.

### **1.7.12 Notario et al., 2018**

Uma análise retrospectiva de vida real foi conduzida por Notario et al. (2018), com objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquimumabe em uma coorte de pacientes espanhóis com psoríase em placas moderada a grave. O estudo teve ainda como objetivo secundário identificar as variáveis clínicas potenciais que poderiam interferir na eficácia terapêutica do secuquimumabe. Os dados retrospectivos foram coletados e avaliados, no período de 52 semanas, em termos de taxa de resposta PASI 75 e PASI 90 e eventos adversos.

Foram avaliados 136 pacientes com idade média 49 anos, 28,7% mulheres e 44,9% dos pacientes apresentavam índice de massa corpórea  $IMC \geq 30$  (obesidade). Artrite psoriásica, hipertensão, diabetes mellitus e hiperlipidemia estavam presentes em 33,1%, 35,3%, 14,7% e 33,8% dos pacientes, respectivamente. No início do tratamento com secuquimumabe, a média da duração da doença foi de  $22,4 \pm 9,8$  anos e a maioria dos pacientes foram tratados com diferentes terapias convencionais (97,1%) e terapias biológicas (72,1%). Cento e dezessete pacientes (86%) foram tratados com secuquimumabe 300 mg cada 4 semanas, enquanto 19 pacientes (14%) receberam secuquimumabe 150mg cada 4 semanas.

De acordo com os resultados, as respostas PASI 75 e PASI 90 foram alcançadas na semana 16 em 67,2% e 53,7% dos pacientes, respectivamente. Na semana 52, as respostas PASI 75 e PASI 90 foram alcançadas em 69% e 46% dos pacientes, considerando a análise dos pacientes tratados (Figura 16).

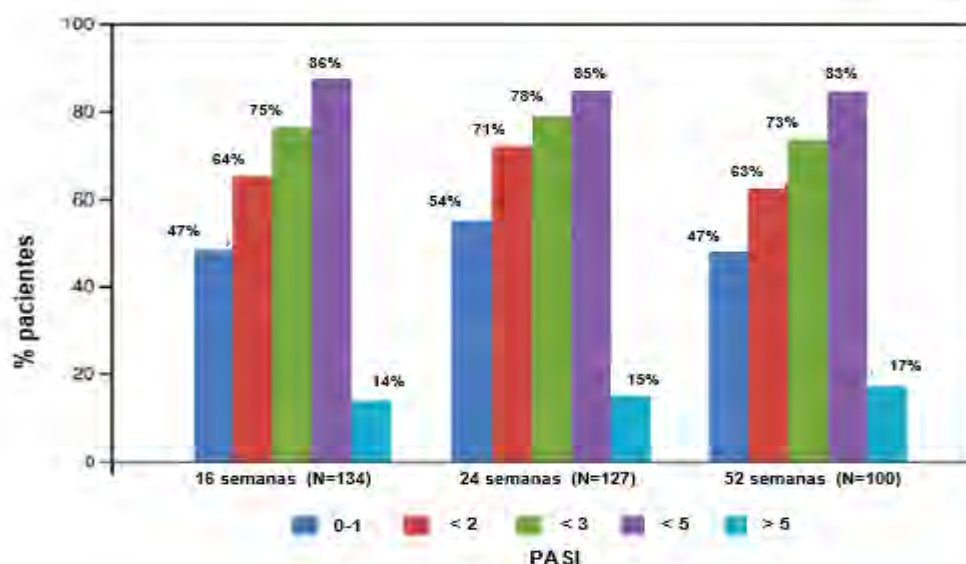


**Figura 16. Resposta PASI 75 e PASI 90 nas semanas 16, 24 e 52 de tratamento com secukinumabe.**

Fonte: Adaptada de Notario *et al.* 2018.

Resultados mostrados de acordo com as análises dos pacientes tratados.

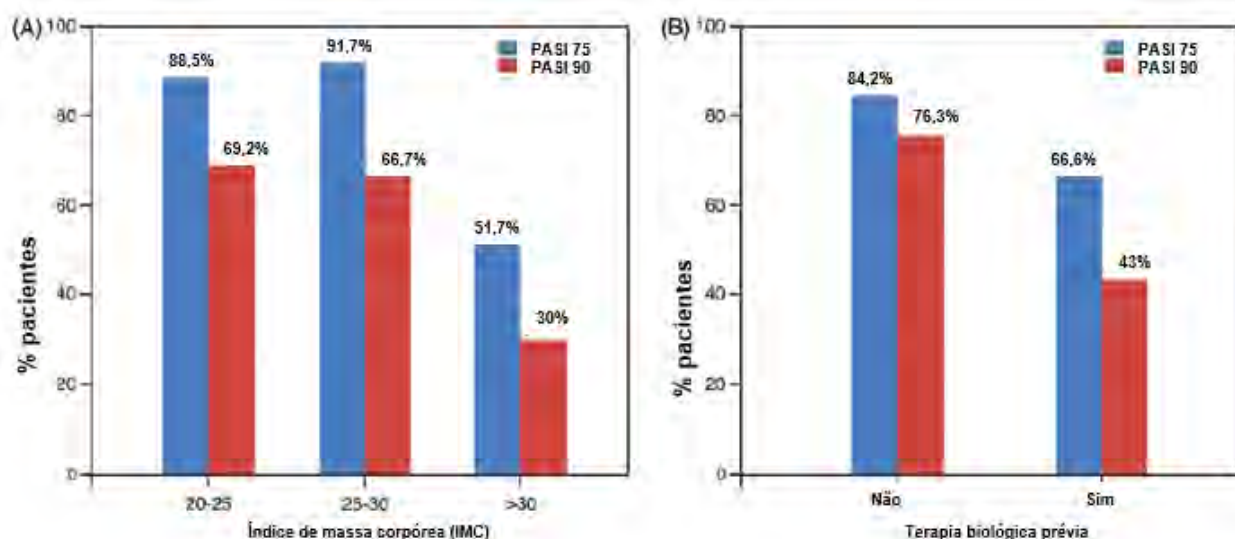
Em relação aos valores absolutos do PASI, a média ( $\pm$  DP) dos escores da linha de base e das semanas 16, 24 e 52 foram  $13,6 \pm 7,7$ ;  $3,03 \pm 6,63$ ;  $2,33 \pm 3,37$  e  $2,60 \pm 3,30$ , respectivamente. Entre os pacientes que permaneceram no tratamento com secukinumabe, durante todo o período de acompanhamento, um escore de PASI absoluto de 0-1 foi alcançado em 47%, 54% e 47%, nas semanas 16, 24 e 52, respectivamente (Figura 17).



**Figura 17. Porcentagem de pacientes atingindo escore PASI na semana 16, 24 e 52.**

Fonte: Adaptada de Notario *et al.* 2018.

O percentual de pacientes com IMC  $\geq 30$  que alcançou as taxas de resposta PASI 75 e PASI 90 foi significativamente menor do que os pacientes com IMC  $< 30$ . Da mesma forma, a exposição prévia do paciente a uma ou mais terapias biológicas foi associada com uma redução na resposta terapêutica ao secuquinumabe, na semana 16 ( $p < 0,01$ ). As taxas de resposta PASI 75 e PASI 90, na semana 16, de acordo com os valores de IMC e exposição prévia a agentes biológicos está demonstrada na Figura 18.



**Figura 18. Taxa de resposta PASI 75 e PASI 90 na semana 16: A) índice de massa corpórea (IMC) e B) exposição prévia a outras terapias biológicas.**

Fonte: Adaptada de Notario *et al.* 2018.

Durante o período de observação de 52 semanas, o evento adverso mais comum relatado foi candidíase mucocutânea superficial, apresentada por cinco pacientes (3,7%). Além disso o secuquinumabe foi descontinuado em dois pacientes devido a eventos adversos (baixa infecção do trato respiratório e reativação da sarcoidose sistêmica).

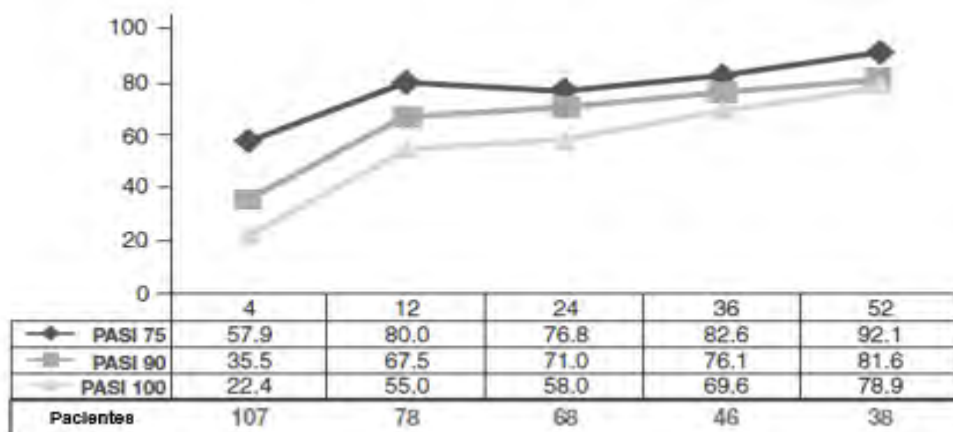
### 1.7.13 Galluzzo *et al.*, 2018

Uma análise retrospectiva de vida real foi conduzida por Galluzzo *et al.* (2018), com objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquinumabe em pacientes italianos com psoríase em moderada a grave. Os dados retrospectivos foram coletados entre setembro/2015 a maio/2017 e avaliados, no período de 52 semanas, em termos de taxa de resposta PASI 75, PASI 90, PASI 100 e eventos adversos.

Foram avaliados 107 pacientes com idade média 47,5 anos, 75% homens e média da duração da doença de 20,3 anos. Aproximadamente 51,3% dos pacientes apresentavam

comorbidades e 15% dos pacientes apresentavam artrite psoriásica concomitante. As comorbidades mais frequentes foram: obesidade (23,4%), hipertensão (15%), hiperlipidemia (13,1%), diabetes tipo 2 (10,3%) e hiperucrimia (6,5%). Secuquinumabe 300 mg foi administrado uma vez por semana, por 5 semanas, e então mensalmente.

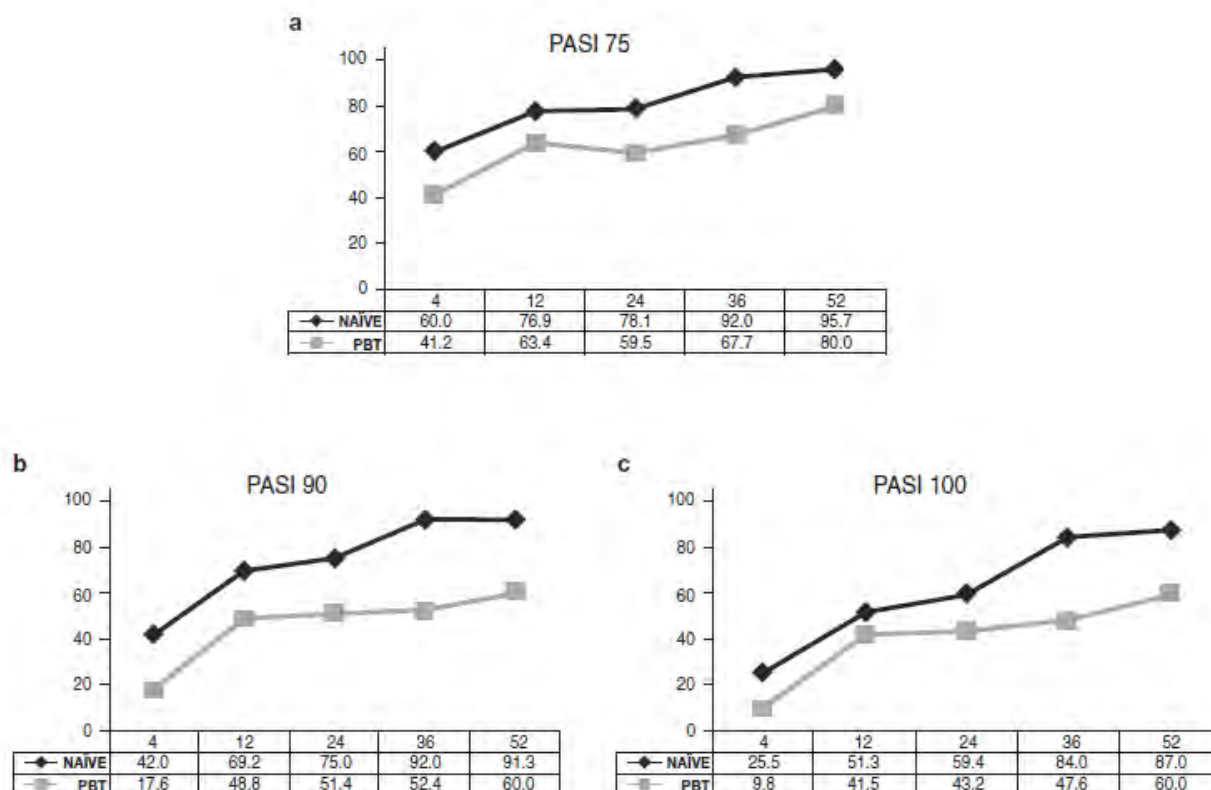
De acordo com os resultados, 57,9% dos pacientes atingiram PASI 75 na semana 4, 35,5% atingiram PASI 90, e 22,4% atingiram PASI 100 (livres da doença). A resposta continuou a melhorar até a semana 12, com 80% dos pacientes atingindo PASI 75, 67,5% dos pacientes atingindo PASI 90 e 55% alcançando PASI 100. Na semana 24, 76,8% dos pacientes atingiram o PASI 75, 71% dos pacientes atingiram PASI 90 e 58% dos pacientes alcançou o PASI 100. Na semana 52, os dados estavam disponíveis para 38 dos 107 (35,5%) pacientes, com 92,1% dos pacientes alcançando o PASI 75, 81,6% alcançando o PASI 90 e 78,9% alcançando o PASI 100. (Figura 19).



**Figura 19. Proporção de pacientes atingindo PASI 75, PASI 90 e PASI 100 durante 52 semanas de tratamento com secuquinumabe.**

Fonte: Adaptada de Galluzzo *et al.* 2018.

Aproximadamente 51,4% dos pacientes tinham exposição prévia a biológicos, sendo o secuquinumabe utilizado em segunda linha (20%), terceira linha (33,3%), quarta linha (27,7%) ou quinta linha (20%) de tratamento. Na semana 4, a taxa de resposta PASI 75 foi alcançada por 41,2% dos pacientes com exposição prévia aos biológicos, e por 60% dos pacientes sem uso prévio de biológicos, enquanto que na semana 52, a taxa de resposta PASI 75 foi alcançada por 80% dos pacientes com exposição prévia aos biológicos e 95,7% pelos pacientes sem uso prévio de biológicos (Figura 20a). Os resultados para a taxa de resposta PASI 90 foram 60% e 91,3% (Figura 20b), e para a taxa de resposta PASI 100 o resultado foi de 60% e 87%, respectivamente (Figura 20c).



**Figura 20. Proporção de pacientes *naive* (sem uso prévio de biológicos) e pacientes com exposição prévia aos biológicos (PBT) atingindo: a) redução de 75% no escore PASI (PASI 75); b) redução de 90% no escore PASI (PASI 90) e c) redução de 100% no escore PASI (PASI 100), durante 52 semanas de tratamento com secuquinumabe.**

Fonte: Adaptada de Galluzzo *et al.* 2018.

Apenas 9,3% dos pacientes do estudo experimentou eventos adversos sendo o evento adverso mais comum as infecções mucocutâneas por *Candida* (6,5%). As infecções das vias respiratórias superiores foram reportadas em apenas um paciente (0,9%), embora estas sejam os eventos adversos mais comuns reportados nos ensaios clínicos.

## 1.8 Discussão dos resultados dos estudos incluídos

A revisão sistemática da literatura teve como objetivo buscar evidências científicas que respondessem se o uso de secuquinumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, quando comparado ao tratamento com placebo e com as opções de imunobiológicos utilizadas na prática clínica (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe). Como resultado, quatro revisões sistemáticas com meta-análises, sete estudos clínicos controlados e randomizados (ECR) e dois estudos de mundo real foram incluídos.

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

A meta-análise conduzida por Sawyer *et al.* (2019) teve como objetivo avaliar a eficácia sustentada, ou seja, a eficácia em um ano de tratamento, das terapias para psoríase moderada a grave. Neste estudo, os autores concluíram que os agentes anti-IL17, como o secuquinumabe, e os agentes bloqueadores do receptor IL-17R, são os agentes mais eficazes dentre todo arsenal disponível para o tratamento da psoríase moderada a grave.

Uma outra meta-análise conduzida por De Carvalho *et al.* (2017) avaliou a eficácia de diversos agentes imunobiológicos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, incluindo apenas ECR's comparados com placebo. Entre os agentes imunobiológicos utilizados na prática clínica (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe), secuquinumabe foi o agente biológico que mostrou maiores chances de atingir resposta PASI 75/90/100 (12 semanas) comparado ao placebo. O infliximabe apresentou os mesmos resultados que o secuquinumabe nos desfechos PASI 75/90. Os autores deste estudo concluem que os medicamentos biológicos são altamente efetivos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, e que os agentes anti-IL-17, como o secuquinumabe, apresentaram a mesma eficácia ou até superior aos anti-TNF's (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) e aos anti-IL-12/23 (ustequinumabe), de acordo com os resultados de PASI 75/90. Quando considerado o PASI 100, os anti-IL-17 tendem a apresentar melhor performance do que os agentes anti-TNF e os anti-IL-12/23.

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



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

A meta-análise de Rungapiromnan *et al.* (2017) teve como objetivo avaliar apenas a segurança dos medicamentos biológicos aprovados no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, mais especificamente o risco dos MACE's. Os autores do estudo concluem que o uso dos biológicos licenciados em geral não mostraram impacto significativo no risco de MACEs durante o período de avaliação dos ECR's incluídos na meta-análise.

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

Conforme demonstrado no estudo CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015), em 16 semanas, 79,0% dos pacientes atingiram PASI 90 com secuquinumabe contra 57,6% dos pacientes tratados com ustequinumabe ( $p<0,0001$ ). A fase de extensão deste estudo conduzida por Blauvelt *et al.* (2017b) confirmou novamente a superioridade de secuquinumabe *versus* ustequinumabe, em 52



semanas, na proporção de pacientes que atingiram PASI 90 (76,2% vs 60,6%,  $p < 0,0001$ , com valores ausentes manejados por “*multiple imputation*” [MI]). A eficácia mostrada pelos desfechos PASI 75/90/PASI100 e IGA mod 2011 0/1 foi consistentemente superior para secuquimumabe *versus* ustequimumabe, em todos os pontos de tempo avaliados ao longo de um ano, com respostas significativamente superiores já nas primeiras semanas de tratamento (isto é, diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento observadas na 1ª semana para o PASI 75, na 2ª semana para o PASI 90 e para o IGA mod 2011 0/1, e na 4ª semana para o PASI 100). Resultados superiores com secuquimumabe comparados com ustequimumabe foram observados na semana 52 também na redução da dor (80,1% vs. 58,8% respectivamente), coceira (77,6% vs. 68,3%) e descamação (82,6% vs. 71,8%). Significativamente mais pacientes atingiram DLQI 0/1 (sem impacto na qualidade de vida devido aos problemas na pele) com secuquimumabe do que com ustequimumabe por todos os pontos de tempo do estudo até a última semana (71,6% vs 59,2%,  $p = 0,0008$ , na semana 52). Os perfis de segurança e de tolerabilidade foram comparáveis entre secuquimumabe e ustequimumabe, e não houve relato de dados novos ou inesperados de segurança em relação aos estudos de secuquimumabe publicados anteriormente.

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

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

Dois artigos publicados apresentaram os resultados de 52 semanas dos estudos pivotais ERASURE e FIXTURE: o primeiro avaliou a qualidade de vida (Strober *et al.*, 2017) e o segundo,

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

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

Dentre os estudos de vida real encontrados na busca realizada na literatura, dois foram incluídos, de acordo com os critérios pré-definidos nesta revisão sistemática. Notario *et al.* (2018) conduziram um estudo retrospectivo, de mundo real, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquimumabe em uma coorte de pacientes espanhóis com psoríase em placas moderada a grave. Os resultados complementam os perfis de eficácia e segurança do secuquimumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, encontrados nos estudos clínicos randomizados. As taxas de resposta PASI 75 e PASI 90 foram alcançadas rapidamente (semana 16) em uma alta porcentagem de pacientes, com manutenção da resposta após 52 semanas de tratamento.

Galluzzo *et al.* (2018) conduziram um estudo observacional, retrospectivo, com objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquimumabe em pacientes italianos com psoríase em moderada a grave. Este estudo demonstrou uma boa eficácia e perfil de segurança, do secuquimumabe, durante um período de 52 semanas, com taxas de resposta PASI 90 e PASI 100 alcançadas rapidamente, especialmente em pacientes sem uso prévio de biológicos.

## **1.9 Evidências complementares**

Os estudos a seguir foram descritos separadamente (Tabela 19), pois se referem a estudos abrangendo análises agrupadas ou análises de subgrupos de estudos clínicos previamente publicados ou, estudos clínicos de secuquimumabe em psoríase de áreas de difícil controle ou,

ainda, resultados de  $\geq 2$  anos de estudos clínicos de fase III apresentados apenas em congressos até o momento, que complementam os resultados de segurança de secuquinumabe a longo prazo, ou de eficácia sustentada ( $\geq 2$  anos) ou de eficácia em subgrupos de pacientes.

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

**Tabela 19. Descrição das evidências complementares de secuquinumabe**

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

## 2. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada uma busca por relatórios de recomendação para secuquinumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave nos sítios eletrônicos de agências nacionais e internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). O Quadro 1 resume as recomendações das principais agências de ATS no mundo.

**Quadro 1. Recomendações de órgãos de ATS com relação à incorporação de secuquinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.**

ATS; País	RECOMENDAÇÃO
<b>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, CONITEC; Brasil</b> (CONITEC, 2018)	<p>Secuquinumabe foi recomendado na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A segunda linha de tratamento para psoríase corresponde ao tratamento com imunobiológicos após a falha com tratamento sistêmico de primeira linha.</li> <li>- A segunda etapa de tratamento biológico corresponde a etapa após a falha da primeira etapa de tratamento com adalimumabe.</li> </ul>
<b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE; Reino Unido</b> (NICE, 2015)	<p>Secuquinumabe é recomendado, dentro da sua autorização de comercialização, como uma opção para tratar adultos com psoríase em placas somente quando: a doença for grave, conforme definido por escore PASI <math>\geq 10</math> ou DLQI <math>&gt; 10</math>, em pacientes que não responderam a terapias sistêmicas padrão [ex.: ciclosporina, metotrexato e PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta de onda longa)], ou que sejam intolerantes ou contraindicados a esses tratamentos.</p> <p>O tratamento com secuquinumabe deve ser interrompido na ausência de resposta ao tratamento em 12 semanas. Outros ciclos de tratamento não são recomendados nesses indivíduos. Uma resposta adequada é definida como: PASI 75 ou PASI 50 e uma redução de 5 pontos na DLQI desde o início do tratamento.</p>
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH; Canadá</b> (CADTH, 2015)	<p>O secuquinumabe foi recomendado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia. O tratamento deve ser interrompido se a resposta PASI 75 não for atingida após 12 semanas.</p>

<p><b>Scottish Medicines Consortium, SMC; Escócia</b> (SMC, 2015)</p>	<p>Secuquinumabe foi recomendado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes que não responderam a terapias sistêmicas padrão (incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia), intolerantes ou que têm uma contraindicação a esses tratamentos.</p>
<p><b>The Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS; Austrália</b> (PBS, 2015)</p>	<p>Secuquinumabe foi recomendado aos pacientes com psoríase crônica em placas grave, com resposta inadequada, contraindicados ou intolerantes a pelo menos 3 dos 4 tratamentos seguintes: fototerapia (UVB ou PUVA) em 3 sessões/semana durante pelo menos 6 semanas; metotrexato com uma dose de pelo menos 10 mg semanalmente durante pelo menos 6 semanas; ciclosporina numa dose de pelo menos 2 mg/kg por dia durante pelo menos 6 semanas; acitretina numa dose de pelo menos 0,4 mg/kg por dia durante pelo menos 6 semanas.</p>
<p><b>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS; Espanha</b> (AEMPS, 2015)</p>	<p>Secuquinumabe foi considerado como uma opção terapêutica com alta eficácia a curto e médio prazo e um perfil de segurança semelhante a outros medicamentos biológicos. Além disso, seu perfil a imunogenicidade é relativamente baixo, sendo, portanto, uma alternativa terapêutica a outros produtos biológicos em segunda linha de tratamento de pacientes com psoríase após resposta inadequada, contraindicação ou intolerância aos tratamentos convencionais ou PUVA.</p> <p>Além disso, em pacientes com psoríase extensa, grave e incapacitante, que exige uma abordagem com drogas biológicas desde o início, o secuquinumabe pode ser uma opção apropriada.</p>

### 3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMPS, 2015). *Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) – Secukinumab\_Psoriasis/V1/11112015*. Acessado em 18 outubro, 2017 de <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx.pdf>
- Bagel, J., Duffin, K.C., Moore, A., Ferris, L.K., Siu, K., Steadman, J., Kianifard F., Nyirady J., Lebwohl M. (2017, October). The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(4), 667–674. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.033
- Bagel, J., Nia, J., Hashim, P.W., Patekar, M., de Vera, A., Hugot, S., Sheng k., Xia S., Gilloteau I., Muscianisi E., Blauvelt A., Lebwohl, M. (2018). Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). *Dermatology and Therapy*, 8(4), 571-579. DOI: 10.1007/s13555-018-0265-y.
- Bissonnette, R., Luger, T., Thaçi, D., Toth, D., Lacombe, A., Xia, S., Mazur R., Patekar M., Charef P., Milutinovic M., Leonardi C., Mrowietz, U. (2018). Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Accepted Author Manuscript. DOI: 10.1111/jdv.14878.
- Bissonnette, R., Luger, T., Thaçi, D., Toth, D., Messina, I., You, R., Guana A., Fox T., Papavassilis C., Gilloteaus I., Mrowietz, U. (2017). Secukinumab sustains good efficacy and favourable safety in moderate-to-severe psoriasis after up to 3 years of treatment: results from a double-blind extension study. *British Journal of Dermatology*, 177, 1033–1042. DOI: 10.1111/bjd.15706.
- Blauvelt, A., Prinz, J.C., Gottlieb, A.B., Kingo, K., Sofen, H., Ruer-Mulard, M., Singh V., Pathan R., Papavassilis C., Cooper S. FEATURE Study Group (2015). Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *British Journal of Dermatology*, 172, 484-493. DOI: 10.1111/bjd.13348.
- Blauvelt, A., Reich, K., Mehlis, S., Vanaclocha, F., Sofen, H., Abramovits, W., Zhao Y., Gilloteau I., Davenport E., Williams N., Guana A., Tying, S. (2017a). Secukinumab demonstrates greater sustained improvements in daily activities and personal relationships than ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from the CLEAR study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(10), 1693-1699. DOI: 10.1111/jdv.14391.
- Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T.F., Tying, S., Vanaclocha, F., Kingo, K., Ziv M., Pinter A., Vender R., Hugot S., You R., Milutinovic M., Thaçi, D. (2017b). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(1), 60-69. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.08.008.
- Blauvelt, A., Szepletowski, J.C., Sigurgeirsson, B., Tying, S., Messina, I., Löffler, J., Fox T, Papavassilis C., Langley, R.G.B. (2016, December). Secukinumab maintains reductions in PASI through second year of treatment: A randomized extension of the ERASURE and FIXTURE studies in plaque psoriasis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 35(7), S135, PA-35. DOI: 10.12788/j.sder.2016.062.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, (CADTH, 2015). Common Drug Review (CDR). CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) Final Recommendation. *Secukinumab, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Indication: Moderate to Severe Plaque Psoriasis*. Acessado em 18 outubro, 2017 de: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0407\\_Cosentyx\\_Oct-30-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0407_Cosentyx_Oct-30-15.pdf)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC, 2018). *Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave Relatório de recomendação n° 385*. Acessado em 13 março, 2019 de: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Biologicos\\_Psoríase.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoríase.pdf)
- De Carvalho, A.V.E., Duquia, R.P., Horta, B.L., & Bonamigo, R.R. (2017). Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs in R&D*, 17(1), 29–51. DOI: 10.1007/s40268-016-0152-x.
- Galluzzo, M., Talamonti, M., De Simone, C., D'Adamio S., Moretta G., Tambone S., Caldarola G., Fargnoli M.C., Peris, K., & Bianchi, L. (2018). Secukinumab in moderate to severe plaque psoriasis: a multicenter, retrospective, real-life study up to 52 weeks observation. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(7), 727–735. DOI: 10.1080/14712598.2018.1481503.



- Gómez-García, F., Epstein, D., Isla-Tejera, B., Lorente, A., Vélez García-Nieto, A. and Ruano, J. (2017). Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23–T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, 176, 594–603. DOI: 10.1111/bjd.14814.
- Gottlieb, A. B., Blauvelt, A., Prinz, J. C., Papanastasiou, P., Pathan, R., Nyirady, J., Fox T., Papavassilis, C. (2016, October). Secukinumab Self-Administration by Prefilled Syringe Maintains Reduction of Plaque Psoriasis Severity Over 52 Weeks: Results of the FEATURE Trial. *Journal of Drugs in Dermatology*, 15(10), 1226–1234.
- Gottlieb, A. B., Langley, R. G., Philipp, S., Sigurgeirsson, B., Blauvelt, A., Martin, R., Papavassilis C., Mpofo, S. (2015). Secukinumab improves physical function in Subjects with plaque psoriasis and psoriatic arthritis: Results from two randomized, phase 3 trials. *Journal of Drugs in Dermatology*, 14(8):821-833.
- Gottlieb, A., Sullivan, J., van Doorn, M., Kubanov, A., You, R., Parneix, A., Hugot, S., Milutinovic, M. (2017, January). Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(1), 70-80. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.058.
- Griffiths, C.E.M., Blauvelt, A., Leonardi, C., Tsai, T.F., You, R., Sa, J., Fox T., Reich, K. (2016, December). Secukinumab exhibits a favourable safety profile during 104 weeks of treatment in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 35(7), S131-S132, PA-31. DOI: 10.12788/j.sder.2016.062.
- Korman, N.J., Sofen, H., Fretzin, S., Rich, P., Zhao, Y., Herrera, V., nyirady J., Williams N., Mordin M., & Tying, S. (2016). Secukinumab provides better relief from the impact of psoriasis on daily activities and personal relationships than etanercept: results of two phase 3 placebo-controlled randomized clinical trials in moderate-to-severe psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, 1-6. DOI: 10.1080/09546634.2016.1255306.
- Lacour, J.-P., Paul, C., Jazayeri, S., Papanastasiou, P., Xu, C., Nyirady, J., Fox, T. & Papavassilis, C. (2017). Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31, 847–856. DOI: 10.1111/jdv.14073.
- Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M., Reich, K., Griffiths, C. E., Papp, K., Puig L., Nakagawa H., Spelman L., Sigurgeirsson B., Rivas E., Tsai T-F., Wasel N., Tying S., Salko T., Hampele I., Notter M., Karpov A., Helou S., Papavassilis C. ERASURE and FIXTURE Study Group (2014). Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *New England Journal of Medicine*, 371(4), 326-338. DOI: 10.1056/NEJMoa1314258.
- Mrowietz, U., Leonardi, C. L., Girolomoni, G., Toth, D., Morita, A., Balki, S. A., Szepletowski J.C., Regnault P., Thurston H., Papavassilis C., SCULPTURE Study Group. (2015). Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73, 27-36. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.011.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Technology Appraisal Guidance, (2015, July). *Secukinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis*. Acessado em 18 outubro, 2017 de: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>
- Notario, J., Deza, G., Vilarrasa, E., Valenti F., Munoz C., Mollet J., Rocamora V., Carrascosa J.M., Alcazar H., Alsina M., Vidal D., Puig L., Lopez-Ferrer A., Riera J., Gallardo, F. & Ferañ, M (2018). Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in real-life setting: a 52 week, multicenter, retrospective study in Spain. *Journal of Dermatological Treatment*, DOI: 10.1080/09546634.2018.1528000.
- Paul, C., Lacour, J.-P., Tedremets, L., Kreutzer, K., Jazayeri, S., Adams, S., Guindon C., You R., Papavassilis C., the JUNCTURE study group (2015). Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29, 1082–1090. DOI: 10.1111/jdv.12751.
- Puig, L., Augustin, M., Blauvelt, A., Gottlieb, A.B., Vender, R., Korman, N.J., Thaçi D., Zhao Y., Gilloteau I., Sherif B., Williams N., Guana A., Lebwohl, M.G. (2018). Effect of secukinumab on quality of life and psoriasis-related symptoms: A comparative analysis versus ustekinumab from the CLEAR 52-week study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(4),741-748. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.10.025.
- Reich, K., Blauvelt, A., Armstrong, A., Langley, R.G., Fox, T., Huang, J., Papavassilis C., Liang E., Lloyd P., Bruin, G. (2017). Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 176, 752–758. DOI: 10.1111/bjd.14965.

- Reich, K., Sullivan, J., Arenberger, P., Mrowietz, U., Jazayeri, S., Augustin, M., Parneix A., Refnault P., You R., Milutinovic, M. (2018). Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *British Journal of Dermatology*, DOI: 10.1111/bjd.17351.
- Rungapiromnan, W., Yiu, Z. Z. N., Warren, R. B., Griffiths, C. E. M., & Ashcroft, D. M. (2017). Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The British Journal of Dermatology*, 176(4), 890–901. DOI: 10.1111/bjd.14964.
- Sawyer, L.M., Cornic, L., Levin, L.Å., Gibbons, C., Møller, A.H., Jemec, G.B. (2019) Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(2),355-366. DOI: 10.1111/jdv.15277.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2015). Acessado em 19 outubro, 2017 de: <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>.
- Scottish Medicines Consortium (SMC, 2015). *Secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®)*. SMC N° (1054/15). SMC, 2015. Acessado em 18 outubro, 2017 de: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1054\\_15\\_secukinumab\\_Cosentyx](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1054_15_secukinumab_Cosentyx)
- Strober, B., Gottlieb, A. B., Sherif, B., Mollon, P., Gilloteau, I., McLeod, L., Fox T., Mordin M., Gnanasakthy A., Papavassilis C., Lebwohl, M. G. (2017, April). Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(4), 655-661. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.043.
- Stull, D.E., Griffiths, C.E.M., Gilloteau, I., Zhao, Y., Guana, A., Finlay, A.Y., Sherif B., Houghton L., Puig, L. (2018). Differential effects of secukinumab vs. ustekinumab for treatment of psoriasis on quality of life, work productivity and activity impairment: a structural equation modelling analysis. *British Journal of Dermatology*, 178(6), 1297-1307. DOI: 10.1111/bjd.16366.
- Thaçi, D., Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T. F., Vanaclocha, F., Kingo, K., Ziv M., Pinter A., Hugot S., You R., Milutinovic, M. (2015). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(3), 400-409. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.05.013.
- The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), Public Summary Document, March 2015 PBAC Meeting, (2015, March). *Secukinumab powder for injection, 150 mg, pre-filled syringe, 150 mg/mL, and pre-filled pen, 150 mg/mL; Cosentyx®; Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd*. Acessado em 18 outubro, 2017 de: <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/secukinumab-psd-march-2015.docx>
- Van de Kerkhof, P.C., Griffiths, C.E., Reich, K., Leonardi, C.L., Blauvelt, A., Tsai, T.F., Gong Y., Huang J., Papavassilis C., Fox, T. (2016). Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(1), 83-98. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.03.024.
- Van de Kerkhof, P.C.M., Reich, K., Leonardi, C.L., Blauvelt, A., Mehta, N.N., Tsai, T.F., You R., Papanastasiou P., Milutinovic M., Griffiths, C.E.M. (2018, January). Secukinumab's pooled and long-term safety: analysis of 19 psoriasis clinical trials up to 5 years of treatment. Poster presented at 13<sup>th</sup> Annual Winter Clinical Dermatology Conference, Maui, HI, USA.
- Von Stebut, E., Reich, K., Thaçi, D., Koenig, W., Pinter, A., Körber, A., Rassaf t., Waisman A., Mani V., Yates D., Frueh J., Sieder C., Melzer N., Mehta N.N., Gori, T. (2018). Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *Journal of Investigative Dermatology*, pii: S0022-202X(18)32904-X. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.042.