

# Secuquinumabe para Psoríase moderada a grave

## RELATÓRIO DE REVISÃO RÁPIDA

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em  
Saúde – DGITIS/MS

### Sumário

Resumo Executivo.....	2
Contexto .....	3
Registro da tecnologia na ANVISA .....	3
Estágio de incorporação ao SUS .....	3
Pergunta .....	3
Métodos .....	4
Critérios de inclusão e de seleção.....	4
Definição da estratégia e realização da busca .....	4
Seleção das evidências .....	4
Avaliação da qualidade das evidências .....	4
Evidências.....	5
Síntese dos resultados da busca atualizada .....	5
Conclusão .....	6
Identificação dos responsáveis pela elaboração .....	7
Declaração de potenciais conflitos de interesses dos responsáveis pela elaboração .....	<b>Erro!</b>
<b>Indicador não definido.</b>	
Referências Bibliográficas .....	7

## **Resumo Executivo**

### **Tecnologia**

O secuquimumabe é um anticorpo IgG1 humano que se liga seletivamente a citocina pró-inflamatória interleucina 17-A.

### **Indicação**

O secuquimumabe é indicado para o tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos com indicação de terapia sistêmica; artrite psoriásica e espondilite anquilosante.

### **Pergunta**

O secuquimumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia sistêmica convencional?

### **Métodos**

Foi realizada uma busca nas plataformas eletrônicas MedLine (PubMed) e Embase, seguindo estratégias de busca predefinidas.

### **Resultados**

Após busca na literatura, foram selecionados cinco estudos. Todos, exceto um que já está descrito no relatório de recomendação, foram analisados. Em geral, o secuquimumabe mostrou-se seguro e eficaz para psoríase em placas, moderada a grave. Em relação aos outros biológicos avaliados, mostrou-se superior ao adalimumabe e ao ustequimumabe. Três estudos tiveram a qualidade considerada com baixa, e um como moderada.

### **Conclusão**

Neste relatório de revisão rápida, concluiu-se as evidências atualmente disponíveis mostraram que o secuquimumabe mostrou-se superior em relação aos desfechos de eficácia para o adalimumabe e ustequimumabe. A recomendação da Conitec baseou-se não apenas em análise de evidências clínicas, mas também na avaliação econômica e custos. Sendo assim, sugere-se que outros estudos sejam realizados, para melhor embasar a recomendação.

## Contexto

A Psoríase é uma doença crônica que acomete principalmente a pele e as articulações e que tem fatores genéticos, ambientais e imunobiológicos envolvidos na sua fisiopatologia. Nessa condição, a produção de citosinas inflamatórias está elevada, gerando um efeito nos vasos, na insulina, na imunidade e no metabolismo lipídico. Devido a isso, os pacientes acometidos por essa doença têm um risco maior de desenvolver outras, em especial do sistema cardiovascular e metabólico. A psoríase acomete homens e mulheres igualmente e em qualquer idade, sendo que a maior incidência acontece na segunda e na quinta década de vida. Os pacientes acometidos por essa doença têm um risco maior de desenvolver outras, em especial do sistema cardiovascular e metabólico. Os sintomas são caracterizados por lesões clássicas como placas eritematoescamosas bem delimitadas, assintomáticas ou pruriginosas, acometendo áreas de atrito (região sacra e pré-tibial, cotovelo, couro cabeludo e joelhos)<sup>1,2</sup>.

## Registro da tecnologia na ANVISA

O medicamento secuquinumabe atualmente está com registro válido na Anvisa<sup>3</sup>, Cosentyx (Novartis Biociência S.A.), com indicação aprovada para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia.

## Estágio de incorporação ao SUS

No Relatório de Recomendação Conitec nº 385/2018<sup>2</sup> foi analisada a proposta de incorporação do adalimumabe, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para o tratamento de psoríase moderada a grave refratária aos tratamentos convencionais, visando sua incorporação no SUS.

Os membros do plenário deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do adalimumabe na primeira etapa de tratamento após falha da terapia de primeira linha da psoríase (terapia padrão); a incorporação do secuquinumabe e do ustequinumabe para segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, e a não incorporação do infliximabe.

## Pergunta

O secuquinumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia sistêmica convencional?

**P:** pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia sistêmica convencional;

**I:** secuquinumabe;

**C:** sem restrição de comparadores;

**O:** sem restrição de desfechos de eficácia e segurança;

**S:** revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

## Métodos

### Critérios de inclusão e de seleção

Foram selecionadas revisões sistemáticas e metanálises e, na escassez destas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança do infliximabe para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à terapia sistêmica convencional.

### Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas MedLine (via PubMed) e Embase, em 17 de dezembro de 2019. Para o MedLine, a estratégia de busca foi elaborada com o termo “Mesh” e seus entretermos por conta dos diversos nomes para a condição clínica em questão. Quanto ao Embase, foram utilizados os termos Emtree, próprios da base. Em ambas as bases se limitou a busca a partir de 01/08/2017 (a busca do relatório de recomendação nº 385/2018 foi até dia 21/08/2017). As estratégias de busca e seus resultados são apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1. Estratégias de busca e plataformas utilizadas.**

Plataforma	Estratégia	Resultados
<b>MedLine (PubMed)</b>	(((((("Psoriasis"[Mesh]) OR Psoríases) OR Psoriasis[tw])) AND (((("secukinumab" [Supplementary Concept]) OR "secukinumab") OR Cosentyx)) AND (((((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))) OR systematic [sb]))))	67
<b>Embase</b>	psoriasis:ab,ti AND secukinumab:ab,ti AND ('systematic review':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti) AND [1-8-2017]/sd NOT [2-2-2020]/sd	47
<b>Total</b>		114
<b>Total sem duplicatas</b>		87

### Seleção das evidências

Foram identificadas 114 referências, utilizando as estratégias de busca descritas acima. Após etapa de verificação de duplicatas e seleção por título, resumo e leitura de texto completo, permaneceram 5<sup>4-8</sup> publicações, sendo que uma<sup>4</sup> delas está contida no Relatório de Recomendação nº 385/2018<sup>2</sup>.

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade dos estudos avaliados neste parecer foi realizada pelo AMSTAR 2<sup>9</sup>. Cabe ressaltar que o AMSTAR avalia a qualidade do relato, e não a questões metodológicas. O estudo de Bai e colaboradores (2019)<sup>5</sup>, Sawyer e colaboradores (2019)<sup>6</sup> e Cui e colaboradores (2018)<sup>7</sup> obtiveram baixa qualidade. Isso aconteceu devido alguns fatores, como a não discussão do impacto da baixa qualidade dos estudos incluídos na revisão, assim como a heterogeneidade, a não clareza sobre a realização a revisão e da coleta de dados em duplicata. Já o estudo de Sawyer (2018)<sup>8</sup> obteve qualidade moderada.

## Evidências

Segundo o Relatório de recomendação<sup>2</sup>, a Conitec recomendou a incorporação do secuquimumabe para a segunda etapa de tratamento de psoríase após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento. As evidências apresentadas no relatório, mostraram que com os agentes biológicos mais recentes (na época – ixequizumabe, brodalumabe e secuquimumabe) os pacientes são capazes de alcançar o PASI 90 em uma proporção muito maior<sup>10</sup>.

O relatório também concluir que o secuquimumabe parece ser o mais eficaz dentre os analisados (adalimumabe, infliximabe, ustequimumabe e etanercepte), com altas taxas de resposta em pacientes falhados a terapia convencional e pacientes falhados a outros biológicos, para os desfechos PASI75, PASI 90 e IGA 0/1 na semana 12 e manutenção do PASI75 até a semana 52, sendo uma ótima opção para os casos refratários a outros biológicos.

## Síntese dos resultados da busca atualizada

**Bai e colaboradores (2019)**<sup>5</sup> realizaram uma metanálise com comparação indireta com o objetivo de comparar evidências diretas e indiretas sobre a eficácia e segurança do brodalumabe, secuquimumabe, ixequizumabe, ustequimumabe, guselkumabe, tildrakizumabe e risankizumabe no tratamento de curto prazo para psoríase em placa de moderada a grave. De acordo com o SUCRA, o ixequizumabe obteve a maior classificação em relação ao PASI 75. Em termos de PASI100, brodalumabe obteve a melhor classificação. Já o secuquimumabe obteve a melhor classificação nos desfechos: sPGA 0/1 (*static physician's global assessment score of 0 or 1*) ou IGA 0/1 (*a response of 0 or 1 on the modified investigator's global assessment*) ou PGA 0/1 (*physician's global assessment score of 0 or 1*). Sobre os eventos adversos, o ixequizumabe apresentou a maior chance de eventos e descontinuação e o guselkumabe de eventos adversos graves.

**Sawyer e colaboradores (2019)**<sup>6</sup> conduziram uma revisão sistemática para identificar ECR que avaliaram biológicos, apremilaste e fumarato de dimetila e uma metanálise de comparação indireta, com o objetivo de comparar a eficácia a curto prazo das terapias para o tratamento de com psoríase em placas moderada a grave. Foram incluídos setenta e sete estudos em que os inibidores da IL-17 (brodalumabe, ixequizumabe), guselkumab e risankizumab foram considerados mais eficazes que o tildrakizumab, ustekinumab, todos os inibidores de TNF e tratamentos sistêmicos não biológicos na indução de todos os níveis de resposta PASI. Além disso, brodalumabe, ixekizumabe e risankizumabe foram significativamente mais eficazes que o secuquimumabe.

O estudo de **Cui e colaboradores (2018)**<sup>7</sup> é uma revisão sistemática que teve como objetivo comparar o secuquimumabe, brodalumabe, ixequizumabe, ustequimumabe, guselkumabe e tildrakizumabe em termos de segurança e eficácia. Foram incluídos 25 estudos que atenderam os critérios de elegibilidade, e que tiveram como avaliação do risco de viés de “baixo risco” ou “risco pouco claro”.

Todos os biológicos se mostraram mais eficazes que o placebo nos desfechos PASI 75 e 90 nas semanas 12 a 16. Observaram que os biológicos que atuam na interleucina 17 (secuquimumabe,

brodalumabe, ixequizumabe) podem ser mais eficazes do que os biológicos com alvo na interleucina 23 (ustequinumabe, guselkumabe e tildraquizumabe). Já em relação a eventos adversos, os biológicos IL-17 tem mais riscos de eventos quando comparados a IL-23. Em conclusão, embora os produtos biológicos direcionados à IL-17 e seu receptor (em certas doses e frequências) tenham maior eficácia, eles apresentaram um risco significativamente maior de eventos adversos do que os inibidores da IL-23.

Outra revisão sistemática e uma comparação indireta, utilizando PASI como desfecho, com o objetivo de comparar novas terapias sistêmicas, biológicas e não biológicas para psoríase moderada a grave, foi conduzida por **Sawyer e colaboradores (2018)**<sup>8</sup>.

Dos dezessete estudos incluídos, quatro ensaios clínicos randomizados com seguimento de 52 semanas, em uma primeira análise, mostraram que o brodalumabe foi significativamente mais eficaz que o secuquinumabe, ustequinumabe e etanercepte. O secuquinumabe foi mais eficaz que o ustequinumabe e ambos mais eficazes do que o etanercepte.

Em uma análise secundária, evidências de treze estudos adicionais e quatro terapias adicionais (adalimumabe, apremilaste, infliximabe, ixequizumabe) foram incluídos. Os resultados se apresentaram consistentes com a primeira análise: brodalumabe foi mais eficaz, seguido do ixequizumabe, secuquinumabe, ustequinumabe, infliximabe e adalimumabe. O etanercepte e o apremilaste tiveram uma menor eficácia esperada a longo prazo.

## Conclusão

O Relatório de recomendação da Conitec nº385/2018 avaliou cinco medicamentos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe) para psoríase em placas moderada a grave, recomendando a incorporação do adalimumabe para primeira etapa do tratamento após falha da terapia de primeira linha; secuquinumabe e ustequinumabe para segunda etapa após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento; e não incorporação do infliximabe.

Neste relatório de revisão rápida, cinco estudos foram incluídos, sendo que um já se encontra descrito no Relatório de recomendação da Conitec. De acordo com os estudos, o secuquinumabe apresenta segurança e eficácia em pacientes com psoríase em placas moderada a grave. Em relação aos outros biológicos – infliximabe, adalimumabe e ustequinumabe – o secuquinumabe mostrou-se mais eficaz que adalimumabe, ustequinumabe na maior parte dos estudos.

Portanto, sugere-se que outros estudos sejam conduzidos, avaliando o conjunto de terapias atualmente disponíveis no que diz respeito a evidências e avaliação econômica, uma vez que outros fatores podem influenciar na decisão.

## Identificação dos responsáveis pela elaboração

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – Ministério da Saúde

## Referências Bibliográficas

- 1 Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Psoríase. 2019. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Portaria\\_SAES\\_SCTIE\\_10\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Portaria_SAES_SCTIE_10_2019.pdf). Acessado em 03/12/2019.
- 2 Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação nº 385/2018. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Biologicos\\_Psorise.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psorise.pdf). Acessado em: 03/12/2019.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/> Acesso em: 23/01/2020.
- 4 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 22;12:CD011535. doi:10.1002/14651858.CD011535.pub2.
- 5 Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Immunol Res. 2019 Sep 10;2019:2546161.
- 6 Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohrt A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. PLoS One. 2019 Aug 14;14(8):e0220868
- 7 Cui L, Chen R, Subedi S, Yu Q, Gong Y, Chen Z, Shi Y. Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int Immunopharmacol. 2018 Sep;62:46-58
- 8 Sawyer LM, Cornic L, Levin LA, Gibbons C, Moller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb;33(2):355-366.

9 SHEA, B.J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 21, p. 358, 2017. Disponível em: <https://amstar.ca/index.php>.

10 Abrouk M, Nakamura M, Zhu TH, Farahnik B, Koo J, Bhutani T. The impact of PASI 75 and PASI 90 on quality of life in moderate to severe psoriasis patients. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2017;28(6):488–91.