



DOCUMENTO PRINCIPAL

Solicitação para Incorporação de Tecnologia em Saúde no Sistema Único de Saúde (SUS) de COSENTYX® (secuquinumabe) para o tratamento da espondilite anquilosante ativa na primeira etapa de terapia biológica (manifestação axial e manifestação periférica)

São Paulo

Março de 2019

CONTEÚDO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	13
	2.1 Visão geral da doença	13
	2.2 História natural da doença.....	14
	2.3 Fisiopatologia.....	15
	2.4 Sintomatologia.....	16
	2.5 Diagnóstico Clínico	17
	2.5.1 Critérios de Nova Iorque Modificados (1984)	18
	2.5.2 Critérios de classificação do ESSG (1991).....	18
	2.5.3 Critérios diagnósticos ASAS (2009).....	19
	2.6 Diagnóstico laboratorial.....	20
	2.7 Diagnóstico por imagem.....	20
	2.8 Diagnóstico da EA de acordo com o PCDT	20
	2.9 Epidemiologia.....	22
	2.10 Tratamento.....	22
	2.10.1 Tratamento farmacológico.....	23
	2.11 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)	25
	2.12 Ônus da doença.....	27
	2.12.1 Atividades da vida diária (AVD)	27
	2.12.2 Qualidade de vida relacionada com a saúde.....	28
	2.12.3 Impacto da EA nos cuidadores	28
	2.12.4 Morbidade e mortalidade	29
	2.12.5 Comorbidades	29
3	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	31
	3.1 Características gerais do medicamento	31
	3.2 Tempo de tratamento.....	32
	3.3 Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas.....	32
	3.4 Preço do medicamento	32
	3.5 Indicação proposta.....	32
4	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	33

4.1	Tratamentos atuais disponíveis no SUS	33
5	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA.....	34
5.1	Identificação e seleção dos estudos relevantes.....	34
5.1.1	Revisão sistemática da literatura	34
5.1.2	Questão do Estudo	34
5.1.3	População	34
5.1.4	Intervenção.....	34
5.1.5	Comparadores e Desfechos.....	34
5.1.6	Tipos de estudo	34
5.1.7	Critérios de elegibilidade para os estudos	35
5.1.8	Estratégias de busca	35
5.2	Critérios de qualidade.....	38
5.3	Resultados da revisão sistemática da literatura (até 07 de julho de 2016).....	38
5.3.1	Seleção dos artigos.....	38
5.3.2	Caracterização geral dos estudos clínicos controlados e randomizados	39
5.3.3	Características basais dos pacientes nos estudos MEASURE 2 e 1	43
5.3.4	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos MEASURE 2 e 1	45
5.4	Resultados de eficácia dos estudos controlados e randomizados.....	46
5.4.1	MEASURE 2.....	47
5.4.2	MEASURE 1.....	53
5.5	Análises pré-especificadas de subgrupos.....	59
5.5.1	MEASURE 2.....	60
5.6	Meta-análise em rede (NMA)	61
5.7	Segurança e tolerabilidade	65
5.7.1	MEASURE 2.....	65
5.7.2	MEASURE 1.....	67
5.8	Resultados da revisão sistemática complementar (01/01/2016 até 28/01/2019).....	70
5.8.1	Seleção dos artigos.....	70
5.8.2	Caracterização geral dos estudos selecionados	71
5.8.3	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	73
5.8.4	Avaliação da qualidade metodológica da meta-análise.....	76

5.8.5	Descrição dos resultados dos estudos incluídos	77
5.9	Interpretação das evidências de eficácia e segurança	97
5.9.1	Eficácia.....	97
5.9.2	Segurança	102
5.9.3	Força da evidência.....	102
5.9.4	Limitações.....	103
5.10	Evidências complementares	104
6	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	107
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	108
7.1	Objetivo.....	108
7.2	Tipo de análise e justificativa.....	108
7.3	Perspectiva.....	108
7.4	População-alvo.....	108
7.5	Horizonte de tempo	108
7.6	Taxa de desconto.....	109
7.7	Comparadores.....	109
7.8	Regime posológico	109
7.9	Custos.....	110
7.10	Resultados do caso base	110
7.11	Análise de sensibilidade	111
7.12	Conclusão.....	112
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	113
8.1	Objetivo.....	113
8.2	Método.....	113
8.2.1	População de pacientes tratados no SUS	113
8.2.2	População de novos pacientes elegíveis a terapia biológica	115
8.2.3	Migração de pacientes entre as terapias biológicas.....	116
8.2.4	Número total de pacientes estimados.....	117
8.2.5	Custo dos medicamentos.....	119
8.3	Resultados do caso base	120
8.3.1	Análises de sensibilidade univariada e bivariada.....	121
8.4	Conclusão.....	124
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125

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

Para o tratamento da espondilite anquilosante ativa na primeira etapa de terapia biológica (manifestação axial e manifestação periférica)

RESUMO EXECUTIVO

A espondilite anquilosante (EA), cuja prevalência global oscila entre 0,1% a 1,4%, é uma doença progressiva que provoca danos irreversíveis na estrutura óssea e nas articulações, resultando em perda de mobilidade na coluna vertebral. A EA afeta sobretudo indivíduos jovens em idade produtiva, tendo por isso um impacto substancial sobre a qualidade de vida, produtividade e capacidade funcional.

O tratamento medicamentoso da EA inclui anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) e medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCD-b). Entre os MMCD-b disponíveis no SUS para o tratamento da EA destacam-se os agentes anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e o inibidor da IL-17 (secuquinumabe).

A Portaria nº 65, de 15 de janeiro de 2018 (Diário Oficial da União - DOU nº 12, do dia 17 de janeiro de 2018, Seção 1, pág. 137) tornou pública a decisão de incorporar o secuquinumabe no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da EA ativa (axial e periférica). Seguindo o processo administrativo de tornar disponível o medicamento no âmbito do SUS, foi publicada a Portaria Conjunta nº 25, de 22 de outubro de 2018 (DOU nº 207, de 26 de outubro de 2018, Seção 1, pág. 58), aprovando o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EA, que **posicionou o produto na falha dos agentes anti-TNF**. Vale salientar que esta **atualização do PCDT de EA** foi publicada com **vários equívocos**, como por exemplo, esquema posológico de secuquinumabe em desacordo com a bula, ausência do fluxo de tratamento para pacientes com manifestação periférica predominante, entre outras correções necessárias no texto (relatório de recomendação nº389, de outubro de 2018).

Posteriormente, em novembro de 2018, a segunda versão do documento foi publicada no sítio eletrônico da CONITEC (relatório de recomendação nº389, de agosto de 2018), contendo os dois fluxogramas de tratamento (manifestação axial e manifestação periférica). Desta vez, no entanto, o secuquinumabe foi posicionado diferentemente, no fluxograma, de acordo com a manifestação predominante, a saber: na **segunda etapa** de terapia biológica na manifestação **axial** (ou seja, após falha de anti-TNF) e na **primeira etapa** de terapia biológica na manifestação **periférica**.

Em meados de fevereiro de 2019, foi publicada no portal do Ministério da Saúde (<http://portalsms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes#e>) a retificação da Portaria Conjunta nº 25, de 22 de outubro de 2018, alterando novamente o fluxograma com um novo posicionamento do secuquinumabe: na **primeira etapa** de terapia biológica na manifestação **axial** e na **segunda etapa** (após a falha de anti-TNF) de terapia biológica na manifestação **periférica**. Poucos dias depois, uma nova retificação da referida Portaria foi publicada e, a terceira versão do PCDT de EA (relatório de recomendação nº389, de agosto de 2018) foi disponibilizada no sítio eletrônico da CONITEC. Desta vez, o secuquinumabe foi posicionado na **segunda etapa** da terapia biológica, tanto **na manifestação axial quanto na manifestação periférica**.

Sendo assim, fica evidente que este processo de atualização do PCDT de EA apresentou muitos desafios, uma vez que incorreram sucessivas alterações. O posicionamento de secuquinumabe apenas na falha de anti-TNF ainda é passível de discussão, uma vez os membros da CONITEC haviam recomendado, por unanimidade, a incorporação do secuquinumabe para EA em pacientes com doença ativa, tanto axial quanto periférica, e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE e/ou MMCD, e/ou anti-TNF (relatório de recomendação nº318, de janeiro de 2018). Vale ressaltar que o secuquinumabe (na primeira etapa de terapia biológica) é uma alternativa poupadora de recursos, quando comparada às outras alternativas de biológicos (agentes anti-TNF), incorporados no SUS, para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa, capaz de gerar economia potencial para o SUS.

É ainda importante destacar que o PCDT de EA não foi submetido a consulta pública, como assim dispõe o processo administrativo (Portaria MS/SCTIE nº27, de 12 de junho de 2015). Deste modo, tais divergências poderiam ter sido endereçadas na fase da consulta pública, portanto, antes da publicação do documento final, sem prejuízos para os pacientes que procuram o SUS para o tratamento da espondilite anquilosante.

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

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

Sendo assim, a Novartis vem, mui respeitosamente, solicitar o reposicionamento de secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa. Para tanto, apresenta por meio deste documento evidências científicas adicionais (estudos clínicos com seguimento de longo prazo), além das apresentadas anteriormente, cujos resultados estão resumidos a seguir:

- Na semana 16, 61% dos pacientes que receberam secuquinumabe 150mg atingiram a resposta ASAS20, tanto no MEASURE 2 como no MEASURE 1, comparado a 28% e 29% do grupo placebo, respectivamente ($p < 0,001$). Nos resultados dos estudos MEASURE 3 e MEASURE 4 o secuquinumabe 150mg apresentou taxas de resposta superiores ao placebo em relação a esse desfecho.
- Respostas significativas foram observadas em pacientes anti-TNF-naive (pacientes sem uso prévio de agentes biológicos) e anti-TNF-IR (pacientes com uso prévio de agentes biológicos).
- As medidas de desfechos secundários incluindo a resposta ASAS40, ASAS 5/6, BASDAI (alteração do *baseline*) e ASQoL (alteração do *baseline*) confirmaram a eficácia clínica de secuquinumabe 150mg sobre a atividade da doença e a qualidade de vida, com secuquinumabe demonstrando significativos benefícios a longo prazo no controle dos sinais e sintomas da EA. Novamente, os pacientes tratados com secuquinumabe apresentaram resposta sustentada a longo prazo, independentemente de serem pacientes anti-TNF-naive ou anti-TNF-IR.
- O estudo de extensão de 4 anos do MEASURE 1 demonstrou a eficácia sustentada do secuquinumabe nos resultados clínicos e radiográficos a longo prazo, com ausência de progressão radiográfica, em quase 80% dos pacientes tratados com secuquinumabe.

- Secuquinumabe 150mg foi bem tolerado e nem o MEASURE 2 ou o MEASURE 1 mostraram algum sinal novo ou inesperado com relação ao perfil de segurança de secuquinumabe em comparação com a ampla evidência de segurança já existente para fármaco em outras indicações, especialmente a psoríase. Em ambos os estudos, o evento adverso (EA) mais comumente relatados foi a nasofaringite. No MEASURE 2, a incidência geral de EA até a semana 16 no grupo secuquinumabe 150mg foi comparável ao grupo placebo (65,3% vs. 63,5%, respectivamente). No MEASURE 1, houve uma taxa levemente maior de EA até a semana 16 no grupo secuquinumabe 150mg em comparação ao placebo (69,6% vs. 55,7%). Os estudos de longo prazo do MEASURE 1 (3 e 4 anos) e do MEASURE 2 (2 e 3 anos) demonstraram um perfil de segurança e tolerabilidade do secuquinumabe consistente com os resultados reportados nos estudos anteriores.

Além disso, novas análises econômicas foram conduzidas utilizando o preço atualmente praticado junto ao Ministério da Saúde, ou seja, R\$634,00 por seringa preenchida, incluindo impostos. Os resultados, novamente, reforçam secuquinumabe como uma alternativa de terapia biológica poupadora de recursos para o SUS no tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa.

1 INTRODUÇÃO

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

COSENTYX® (secuquinumabe) está aprovado pela ANVISA-MS desde 28/12/2015 sob o número de registro 1.0068.1122 [Anexo 1]. A indicação para o tratamento de pacientes com espondilite anquilosante foi publicada no DOU de 23 de maio de 2016 (Resolução-RE nº 1.331 de 20 de maio de 2016 [Anexo 2]). Está disponível em embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas. Cada caneta preenchida de Cosentyx® contém 150mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável.

Com base nas evidências clínicas que demonstram os benefícios de secuquinumabe no tratamento da EA, a Novartis protocolou um pedido de incorporação desta tecnologia no SUS em 10 de abril de 2017 (SIPAR: 25000. 054288/2017-10). Após a avaliação desta tecnologia, a Portaria nº 65, de 15 de janeiro de 2018 (Diário Oficial da União - DOU nº 12, do dia 17 de janeiro de 2018, Seção 1, pág. 137) tornou pública a decisão de incorporar o secuquinumabe no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da EA ativa (axial e periférica).

Seguindo o processo administrativo de tornar disponível o medicamento no âmbito do SUS, foi publicada a Portaria Conjunta nº 25, de 22 de outubro de 2018 (DOU nº 207, de 26 de outubro de 2018, Seção 1, pág. 58), aprovando o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EA, que **posicionou o produto na falha dos agentes anti-TNF**. Vale salientar que esta **atualização do PCDT de EA** foi publicada com **vários equívocos**, como por exemplo, esquema posológico de secuquinumabe em desacordo com a bula, ausência do fluxo de tratamento para pacientes com manifestação periférica predominante, entre outras correções necessárias no texto (relatório de recomendação nº389, de outubro de 2018).

Posteriormente, em novembro de 2018, a segunda versão do documento foi publicada no sítio eletrônico da CONITEC (relatório de recomendação nº389, de agosto de 2018), contendo os dois fluxogramas de tratamento (manifestação axial e manifestação

periférica). Desta vez, no entanto, o secuquimumabe foi posicionado diferentemente, no fluxograma, de acordo com a manifestação predominante, a saber: na **segunda etapa** de terapia biológica na manifestação **axial** (ou seja, após falha de anti-TNF) e na **primeira etapa** de terapia biológica na manifestação **periférica**.

Em meados de fevereiro de 2019, foi publicada no portal do Ministério da Saúde (<http://portalmms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes#e>) a retificação da Portaria Conjunta nº 25, de 22 de outubro de 2018, alterando novamente o fluxograma como um novo posicionamento do secuquimumabe: na **primeira etapa** de terapia biológica na manifestação **axial** e na **segunda etapa** (após a falha de anti-TNF) de terapia biológica na manifestação **periférica**. Poucos dias depois, uma nova retificação da referida Portaria foi publicada e, a terceira versão do PCDT de EA (relatório de recomendação nº389, de agosto de 2018) foi disponibilizada no sítio eletrônico da CONITEC. Desta vez, o secuquimumabe foi posicionado na **segunda etapa** da terapia biológica, tanto na **manifestação axial quanto na manifestação periférica**.

Sendo assim, fica evidente que este processo de atualização do PCDT de EA apresentou muitos desafios, uma vez que incorreram sucessivas alterações. O posicionamento de secuquimumabe apenas na falha de anti-TNF ainda é passível de discussão, uma vez os membros da CONITEC haviam recomendado, por unanimidade, a incorporação do secuquimumabe para EA em pacientes com doença ativa, tanto axial quanto periférica, e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE e/ou MMCD, e/ou anti-TNF (relatório de recomendação nº318, de janeiro de 2018). Vale ressaltar que o secuquimumabe (na primeira etapa de terapia biológica) é uma alternativa poupadora de recursos, quando comparada às outras alternativas de biológicos (agentes anti-TNF), incorporados no SUS, para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa, capaz de gerar economia potencial para o SUS.

É ainda importante destacar que o PCDT de EA não foi submetido a consulta pública, como assim dispõe o processo administrativo (Portaria MS/SCTIE nº27, de 12 de junho de 2015). Deste modo, tais divergências poderiam ter sido endereçadas na fase da consulta pública, portanto, antes da publicação do documento final, sem prejuízos para os pacientes que procuram o SUS para o tratamento da espondilite anquilosante.

A decisão de incorporação de secuquinumabe foi embasada nas publicações dos ensaios clínicos randomizados MEASURE 1 e MEASURE 2, estudos de comparação indireta versus agentes anti-TNF e nas análises econômicas. As comparações indiretas demonstraram eficácia equivalente entre secuquinumabe e os medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS. Os estudos MEASURE 1 e MEASURE 2 demonstraram a superioridade de secuquinumabe versus placebo nos desfechos de eficácia e a sua equivalência no que se refere ao perfil segurança. Adicionalmente, a análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de secuquinumabe como alternativa aos agentes anti-TNF (ou seja, já na primeira etapa de terapia biológica) poderia gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano. Portanto, o posicionamento de secuquinumabe apenas na falha dos agentes anti-TNF parece não ser aquele que proporciona tanto para os pacientes quanto para o SUS os melhores benefícios.

Sendo assim, a Novartis vem, mui respeitosamente, solicitar o reposicionamento de secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa. Para viabilizar a presente solicitação, uma nova busca na literatura científica foi realizada para a localização de publicações adicionais àquelas apresentadas anteriormente (documento protocolado em 10 de abril de 2017 (SIPAR: 25000.054288/2017-10), conforme descrita no capítulo 5 deste documento. Da mesma forma, novas análises econômicas foram conduzidas, utilizando o preço atualmente praticado junto ao Ministério da Saúde (capítulos 7 e 8).

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

As espondiloartrites são um grupo de doenças caracterizadas por inflamação crônica das articulações, podendo incluir articulações sacroilíacas e periféricas, associadas a outras manifestações clínicas tais como uveíte, dactilite, psoríase e doença inflamatória do intestino [Braun et al., 2014].

Estas doenças dividem-se, de acordo com o predomínio das manifestações clínicas, em *espondiloartrite axial*, quando afeta sobretudo a coluna vertebral e as articulações sacroilíacas; *espondiloartrite periférica*, quando predomina o envolvimento de outras articulações, sobretudo dos membros inferiores; ou na forma *entesopática*, quando as inserções dos ligamentos são a manifestação preponderante [Braun et al., 2014].

As espondiloartrites periféricas incluem a artrite psoriásica, a artrite reativa e a doença inflamatória do intestino [Garg et al., 2014].

A noção atual de espondiloartrite axial permite não só incluir os doentes com alterações das articulações sacroilíacas nas radiografias, ou seja, com espondilite anquilosante (EA), mas também aqueles doentes com manifestações clínicas semelhantes, mas ainda sem alterações radiográficas – a chamada espondiloartrite axial não radiográfica. Uma grande parte destes doentes apresenta alterações na ressonância magnética das articulações sacroilíacas. Este novo conceito permite que o diagnóstico seja feito mais precocemente [Braun et al., 2014].

A espondiloartrite axial não radiográfica é uma forma de artrite inflamatória axial onde não existe evidência de sacroilíte em radiografia simples. O diagnóstico da espondiloartrite axial não radiográfica é mediado pela evidência de inflamação aguda na ressonância magnética nuclear (RMN) e um critério clínico de espondiloartrite (ex: psoríase, dactilite ou uveíte), ou a presença do marcador HLA-B27 e dois critérios clínicos de espondiloartrite. Uma proporção desconhecida destes doentes com espondiloartrite axial não radiográfica irá progredir para EA [Robinson et al., 2014].

A Espondilite Anquilosante (EA) pode progredir para fusões das articulações inflamadas na coluna vertebral (anquilose), limitando a amplitude dos movimentos da coluna em todos os planos [Taurog, 2005].

A EA é causada por uma desregulação do sistema imunológico, gerando artrite crônica e entesite (inflamação dos tecidos moles tais como os locais de ligação do músculo, tendão ou ligamento ao osso, ou seja, pontos de inserção), envolvendo a coluna vertebral e articulações periféricas [Taurog, 2005]. Outras características clínicas desta doença incluem: dor lombar de natureza inflamatória, oligoartrite periférica assimétrica (menos de 3 a 5 articulações envolvidas) e envolvimento específico de alguns órgãos, como, por exemplo, uveíte anterior, psoríase e doença inflamatória intestinal crônica [Braun & Sieper, 2007].

2.2 História natural da doença

O início da EA é caracterizado por inflamação nas articulações e ligamentos nas imediações das articulações. A inflamação da articulação sacroilíaca (sacroilíte) ocorre, normalmente, numa fase inicial da doença apesar das articulações periféricas e estruturas extra-articulares poderem também ser afetadas [Taurog, 2005].

Estudos sobre a fisiopatologia da doença demonstraram que grande parte da destruição inicial nas articulações está mais associada a alterações leves, muitas vezes sutis, na medula óssea ao invés de entesite [Francois et al., 2000].

Nas fases mais avançadas da EA os tecidos subcondrais tornam-se granulomatosos e infiltrados por células plasmáticas, linfócitos, mastócitos, macrófagos e condrócitos. As articulações afetadas apresentam erosão irregular e esclerose. O tecido subcondral é gradualmente substituído por fibrocartilagem que se torna ossificada [Taurog, 2005].

Numa fase mais avançada da doença, o espaço articular pode ser totalmente obliterado. Este processo inflamatório e respectiva anquilose estende-se tipicamente no sentido ascendente na coluna vertebral. Os ligamentos interespinhosos são ossificados e formam pontes ósseas entre as vértebras lombares, levando ao aspecto radiológico de coluna em 'bambu'. O comprometimento cervical varia de uma pequena limitação do pescoço até a anquilose completa [Taurog, 2005].

Outras lesões na coluna incluem osteoporose difusa, erosão dos corpos vertebrais na margem dos discos, vértebras quadradas (*'squaring'*), formação de pontes ósseas entre as vértebras, inflamação crônica e lesões destrutivas dos discos e planos vertebrais adjacentes (discite), podendo estar associadas as fraturas da lâmina adjacente [Taurog, 2005]. A

densidade mineral óssea está consideravelmente diminuída na coluna e no fêmur proximal, durante a fase inicial da doença, mesmo antes de ocorrer uma limitação na mobilidade da coluna e articulações periféricas [Taurog, 2005].

A prevalência da espondiloartrite axial não radiográfica é superior nas mulheres, tem uma duração mais curta e está associada a menos danos estruturais comparativamente aos doentes com manifestação radiográfica [Boonen et al., 2015]. A extensão da inflamação na espondiloartrite axial não radiográfica é menor e o dano radiográfico é mais reduzido comparativamente à EA [Kiltz et al., 2012]. Numa parte dos doentes com espondiloartrite axial não radiográfica a inflamação crônica irá progredir para doença radiográfica [Boonen et al., 2015]

2.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da espondilite anquilosante ainda não é totalmente compreendida. A inflamação, formação de fibrose óssea, irregularidades e calcificação nas inserções tendinosas são características icônicas da EA. Apesar da inflamação contribuir para a ossificação, não existe uma correlação óbvia entre a inflamação e o fenómeno de osteoproliferação [Lories & Haroon, 2014].

Aproximadamente 90% dos doentes com EA são positivos para o antígeno de superfície HLA-B27 [Braun et al., 2014]. O risco de desenvolver EA é de aproximadamente 5% em indivíduos HLA-B27 positivos e é substancialmente mais elevada em familiares de indivíduos HLA-B27 positivos, comparativamente à população em geral. A contribuição do antígeno HLA-B27 para a suscetibilidade genética na EA é de aproximadamente 25-40%. No entanto, a maioria dos indivíduos HLA-B27 positivos permanecem saudáveis ao longo da vida [Slobodin et al., 2012]. Apesar de existir uma associação entre o HLA-B27 e a EA, a função fisiopatológica deste antígeno de superfície é desconhecida [Lories & Haroon, 2014].

É reconhecida a presença do fator de necrose tumoral e das interleucinas 1 e 6 no local (e tecidos adjacentes) das lesões inflamatórias, sobretudo nas fases iniciais da EA. A presença do fator de necrose tumoral beta 1 (TGF beta1) foi detectado sobretudo na fase avançada da EA, sugerindo a sua relevância na patogênese da doença [Francois et al., 2006]. É também comum ser observado um grande número de células produtoras da interleucina 17 (IL-17+), particularmente neutrófilos IL-17+, no local da inflamação ao nível do interface

cartilagem-osso subcondral, sugerindo o envolvimento da IL-17 na fisiopatologia desta doença [Appel et al., 2011].

2.4 Sintomatologia

Os sintomas da EA começam normalmente na terceira década de vida, embora 18% dos doentes apresentem sintomas a partir dos 11 anos de idade. Os doentes que apresentam os primeiros sintomas de EA ≤ 16 anos são incluídos no grupo das espondiloartrites juvenis e classificados como doentes de espondilite anquilosante juvenil (EAJ). Os doentes que apresentem os primeiros sintomas de EA após os 17 anos de idade são classificados como doentes de espondilite anquilosante adulta (EAA). Finalmente, os doentes com início sintomático após os 40 anos são classificados como portadores de espondilite anquilosante tardia (EAT) [Jadon et al., 2013].

Os primeiros sintomas da EA são: dor insidiosa na região glútea e na região lombar, acompanhada de rigidez matinal e dificuldade na mobilidade. São comuns as lombalgias, ou seja, dores ao nível da coluna lombar, mais intensas durante a noite, na cama, acordando o doente frequentemente durante a madrugada, sendo difícil encontrar posição de alívio. Também são frequentes as dorsalgias, ou seja, dores ao nível da coluna dorsal, mais intensas durante a noite, com irradiação para a face anterior do tórax, através dos espaços intercostais. Como já foi referido, são também comuns as ciatalgias, ou seja, dores ao nível das nádegas e coxas correspondendo ao trajeto do nervo ciático, ora no membro inferior esquerdo, ora no membro inferior direito (dores basculantes). Caracteristicamente não ultrapassam os joelhos. Finalmente, é frequente a queixa de rigidez matinal, com dificuldade na mobilização da coluna vertebral, mais intensa de manhã ao acordar, com duração superior a 30 minutos, podendo, em alguns casos, durar horas [Baraliakos et al., 2007].

No curso da doença a mobilidade da coluna vertebral é progressivamente agravada. O prognóstico está correlacionado com a perda geral de funcionalidade devido às limitações na mobilização da coluna vertebral [Baraliakos et al., 2007, Rudwaleit et al., 2009a]. Tanto a atividade geral da doença como os danos radiográficos na coluna vertebral são determinantes independentes da funcionalidade do indivíduo [Landewe et al., 2009].

Ombros e quadris são considerados articulações axiais, e o seu envolvimento pode ocorrer em até 50% dos doentes, sendo mais frequente do que o envolvimento das articulações periféricas. O envolvimento do quadril na EA é um fator de mau prognóstico e um marcador de doença mais grave em adultos [Hochberg et al., 2014].

A uveíte anterior é uma das manifestações extra articulares mais frequentes na EA, ocorrendo em cerca de 50% dos doentes. É comum em doentes com EA de longa duração. Cerca de metade dos doentes com uveíte são positivos para o antígeno HLA- B27 [Rosenbaum, 2015; Rudwaleit et al., 2009a]. A uveíte é significativamente menos frequente no grupo de doentes com EAT (4,5% vs 23,3% no grupo EAJ) em contraste com o envolvimento cardíaco que é significativamente mais frequente (6,8% vs 1,9% no grupo EAJ) [Montilla et al., 2012]. As manifestações clínicas também diferem consoante a geografia. Os doentes da América Latina apresentam uma maior frequência na artrite periférica (57% vs 42%) e na entesite (54% vs 38%) comparativamente aos europeus [Benegas et al., 2012].

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte na EA e a sua prevalência é mais elevada em doentes com EA do que nos controlos [Wright et al., 2015]. As anomalias cardíacas clássicas na EA são: aortite, regurgitação da válvula aórtica (RVA) e anomalias no sistema de condução elétrico da válvula atrioventricular (especialmente bloqueio atrioventricular de primeiro grau). A RVA está presente em 2-10% dos doentes com EA e o bloqueio cardíaco completo é observado em 1-9% destes doentes. As anomalias no sistema de condução elétrico, onde se inclui o bloqueio atrioventricular e intraventricular, são consideradas as complicações mais comuns em doentes com EA [Hochberg et al., 2014].

A mortalidade nos doentes com EA é mais elevada do que na população geral, em maior proporção nos homens. As causas da morte incluem: doença cardíaca, doença cerebrovascular, neoplasias malignas, falência renal, pneumonia, suicídio e morte relacionada com álcool. O risco de mortalidade parece estar correlacionado com o nível de atividade da doença [Hochberg et al., 2014].

2.5 Diagnóstico Clínico

Existe um atraso significativo entre a ocorrência dos primeiros sintomas e o diagnóstico da EA [Feldtkeller et al., 2000]. Porém, o atraso médio no diagnóstico tem sido reduzido de 27±17,58 anos nos anos 1960 para 8 a 13 anos nos dias atuais [Salvadorini et

al., 2012; Collantes et al., 2007; Feldtkeller et al., 2003; Feldtkeller et al., 2008]. O diagnóstico da EA é por vezes adiado em razão dos sintomas poderem ser mal interpretados, sobretudo na ausência de um médico especialista em reumatologia, e confundidos com dor lombar crônica [Sieper & Braun, 2011].

Os critérios de diagnóstico para a EA foram evoluindo e hoje são amplamente usados na prática clínica. A seguir estão apresentados alguns dos critérios mais utilizados para o diagnóstico da EA.

2.5.1 Critérios de Nova Iorque Modificados (1984)

Critérios de Nova Iorque Modificados estão apresentados no Quadro 1 [van der Linden et al., 1984]. Segundo estes critérios, o diagnóstico definitivo de EA é feito quando um critério radiológico está associado a pelo menos um critério clínico. Um doente é considerado como tendo provavelmente EA caso tenha três critérios clínicos presentes ou um critério radiológico sem critérios clínicos. O principal fator para diagnóstico da EA tem sido a detecção e classificação da sacroiliíte radiográfica.

Quadro 1. Critérios de Nova Iorque Modificados para a Espondilite Anquilosante (EA).

CRITÉRIOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS

A – Critérios clínicos

1. Dor lombar inflamatória e rigidez ≥ 3 meses de evolução
2. Limitação da mobilidade na coluna lombar nos planos sagital e frontal
3. Diminuição da expansão torácica, de acordo com a idade e sexo

B. Critérios radiológicos

1. Sacroiliíte bilateral, graus 2-4 ou
2. Sacroiliíte unilateral, graus 3 ou 4

GRAUS DA SACROIÍLTE RADIOGRÁFICA

- Grau 0: Normal.
- Grau 1: Suspeito de alteração.
- Grau 2: Sacroiliíte mínima – envolvimento de pequenas áreas com erosão ou esclerose, com discreta redução do espaço articular.
- Grau 3: Sacroiliíte moderada – possibilidade de esclerose em ambos os lados da articulação sacroilíaca, irregularidades nas superfícies articulares, erosões e redução do espaço articular.
- Grau 4: Sacroiliíte avançada – alterações já resultaram na fusão (anquilose) das superfícies articulares, com ou sem esclerose residual.

Adaptado de van der Linden et al., 1984.

2.5.2 Critérios de classificação do ESSG (1991)

Os critérios de classificação do Grupo Europeu de Estudo para as Espondiloartropatias (*European Spondyloarthritis Study Group - ESSG*) [Dougados et al., 1991] permite um diagnóstico mais precoce de EA em doentes com manifestações

predominantemente axiais e periféricas [Amor et al., 1995]. O Quadro 2 apresenta os critérios do ESSG.

Quadro 2. Critérios de classificação do ESSG para a Espondiloartrites

<p>Dor inflamatória na coluna ou sinovite que seja assimétrica ou predominante nos membros inferiores e apresente ≥1 dos seguintes itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dor alternada nas nádegas – Sacroilíte – Entesite – História familiar positiva de espondiloartropatia – Psoríase – Doença inflamatória intestinal – Uretrite ou cervicite ou diarreia aguda com ocorrência no período de 1 mês antes da artrite
--

Adaptado de Dougados et al, 1991.

2.5.3 Critérios diagnósticos ASAS (2009)

A definição atual de espondiloartrite axial não radiográfica pelo ASAS 2009 (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*) é amplamente aceita. De acordo com esta definição, para um doente ser elegível para o diagnóstico de espondiloartrite axial não radiográfica, deve ter evidência por imagem de sacroilíte e pelo menos uma característica clínica de espondiloartrite ou deve expressar o antígeno HLA-B27 e pelo menos duas outras características clínicas, tais como dorsalgia inflamatória, artrite, entesite, talalgia, uveíte, dactilite ou psoríase [Rudwaleit et al., 2009b, Rudwaleit et al., 2009c], conforme Quadro 3.

Quadro 3. Critérios de diagnóstico para espondiloartrite axial não radiográfica.

EM DOENTES COM LOMBALGIAS OU DORSALGIAS CRÔNICAS ≥ 3 MESES E COM INÍCIO SINTOMÁTICO ≤ 45 ANOS		
Critérios por exame de imagem	OU	Critérios clínicos
Sacroilíte na imagem + ≥1 características de espondiloartrites		HLA-B27 + ≥2 características de espondiloartrites
<p>Características de espondiloartrites:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dor lombar inflamatória – Artrite – Entesite (calcanhar) – Uveíte – Dactilíte – Psoríase – Doença de Crohn / colite ulcerosa – Boa resposta a AINEs – História familiar de EA – HLA-B27 positiva – Proteína C reativa elevada 		

2.6 Diagnóstico laboratorial

O antígeno leucocitário humano HLA-B27 é um antígeno de superfície de classe I presente na superfície dos leucócitos. A presença do HLA-B27 está incluída nos critérios para o diagnóstico de espondiloartrites. A probabilidade de um doente com dor crônica nas costas, de natureza inflamatória, e positivo para o HLA-B27 desenvolver EA é alta [Bennett et al., 2008]. O gene HLA-B27 está presente em aproximadamente 90% dos doentes caucasianos com EA na Europa Central e América do Norte [Braun et al., 1998].

A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) estão frequentemente (embora nem sempre) elevadas nos doentes com EA [Braun & Pincus, 2002; Mathieu et al., 2011]. Como tal, estes parâmetros têm valor limitado na determinação da atividade da doença [Braun & Sieper, 2007].

2.7 Diagnóstico por imagem

A evidência por imagem de sacroiliíte é o principal critério para diagnóstico da EA. As técnicas por imagem mais importantes para o diagnóstico e o acompanhamento da evolução dos doentes com espondiloartrites, assim como a sua resposta ao tratamento, são a radiografia e a ressonância magnética nuclear (RMN) [Sieper et al., 2009]. Ao contrário da RMN, a radiografia não é adequada ao diagnóstico precoce, apesar de ser o método de eleição para avaliação de modificações crônicas na etiologia da doença [Sieper et al., 2009].

As primeiras alterações radiográficas são a desfocagem das margens corticais do osso subcondral, erosão na cartilagem articular, esclerose e eventualmente anquilose que oblitera parcial ou totalmente a articulação afetada [Sieper & Braun, 2011]. As lesões inflamatórias na espondiloartrite axial não radiográfica são visíveis na coluna vertebral, através de uma RMN [Sieper & Braun, 2011].

2.8 Diagnóstico da EA de acordo com o PCDT

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para espondilite anquilosante, a doença pode ser diagnosticada em sua fase inicial ou durante seu curso [Brasil, 2018]. Para o diagnóstico inicial de espondiloartrites axiais, o PCDT recomenda a aplicação dos critérios ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*), uma vez que as lesões podem não estar visíveis em exames radiológicos. Os pacientes são

diagnosticados com EA inicial quando apresentarem idade ≥ 45 anos e lombalgia inflamatória por mais de três meses no momento de início da doença. Estes pacientes podem ser classificados em dois cenários:

- Cenário 1: presença de sacroiliíte em exames de imagem (radiografia ou ressonância magnética) e, no mínimo, uma característica de espondiloartrite.
- Cenário 2: presença de HLA-B27 positivo e no mínimo duas características de espondiloartrite, dentre as quais estão: lombalgia inflamatória, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, boa resposta a anti-inflamatórios não esteroidais (em 24-48 horas de máxima dose tolerada), história familiar de espondiloartrite, HLA-B27 positiva, proteína C reativa elevada [Brasil, 2018].

Para o diagnóstico da doença em curso, é recomendada a aplicação dos critérios modificados de Nova Iorque que são divididos em características clínicas e radiográficas:

- Critérios clínicos: a lombalgia inflamatória com duração maior ou igual a três meses que apresenta melhora no exercício e piora no repouso; a limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média da variação bilateral dedo-chão inferior a 10 cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober inferior a 5 cm); e a expansão torácica reduzida (inferior a 2,5 cm).
- Critérios radiográficos: a detecção de sacroiliíte bilateral grau 2-4 ou a detecção de sacroiliíte unilateral grau 3 ou 4, ambos em exame radiográfico.

O PCDT utiliza o *Bath Ankylosing Disease Activity Index (BASDAI)* como instrumento de medida de gravidade da espondilite anquilosante. O BASDAI é um instrumento autoaplicado, medido em uma escala que varia de 0 a 10, onde escores maiores ou iguais a quatro representam doença ativa, e seu resultado é obtido pela soma dos valores de escala visual analógica composta por seis itens (fadiga, dor axial, dor periférica, entesite, duração e intensidade da rigidez matinal) [Brasil, 2018; Costa et al., 2015]. Novos critérios como o *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)* têm sido validados, contemplando diversas manifestações de atividade da doença, além do resultado de provas inflamatórias. O escore ASDAS categoriza a atividade da doença em inativa, moderada, elevada ou muito elevada, e uma redução maior ou igual a 1,1 ponto representa uma melhora clínica relevante, enquanto uma redução maior ou igual a 2 pontos representa uma melhora

significativa [Brasil, 2018]. Destaca-se que o BASDAI e ASAS são principalmente aplicados nos casos de EA axial; nos casos em que a EA acomete principalmente a região periférica, a atividade da doença é mensurada pela avaliação médica [Brasil, 2018].

2.9 Epidemiologia

A prevalência global da EA oscila entre 0,1% e 1,4%, representando cerca de 7,2 a 100 milhões de doentes em todo o mundo [Dean et al., 2014]. A EA é mais frequente na Europa (0,238%), América do Norte (0,319%) e Ásia (0,167%), comparativamente à América Latina (0,102%) [Dean et al., 2014].

Os estudos epidemiológicos sobre a incidência internacional de EA são escassos. A incidência global varia de 0,5-14 por 100.000 pessoas-ano [Carbone et al., 1992; Kaipainen-Seppanen et al., 1997; Bakland et al., 2005; Bakland & Nossent, 2013]. Um estudo feito em Rochester, EUA, a incidência foi estimada em 7,3 por 100,000 pessoas-ano [Carbone et al., 1992].

A ocorrência da doença é comum em adultos jovens, com pico de incidência entre 20-30 anos [Brasil, 2018; Sampaio-Barros et al., 2007]. Pacientes brancos, que são 65% dos brasileiros com EA, parecem ter melhor qualidade de vida e avaliam melhor a doença que pacientes negros. Outra característica comum dentre os pacientes com esta doença é a frequência de teste positivo para o antígeno leucocitário humano B-27 (HLA-B27) [Sampaio-Barros et al., 2007]. Estima-se que 78.2% dos pacientes brasileiros com EA são positivos para o HLA-B27 [Sampaio-Barros et al., 2001].

2.10 Tratamento

O objetivo primário para o tratamento de um doente com EA é maximizar, no longo prazo, a qualidade de vida relacionada com a saúde, através do controle dos sintomas e inflamação, prevenção do dano estrutural progressivo, preservação/normalização da função e participação social. A gestão otimizada de doentes com EA requer a combinação de tratamentos não-farmacológicos (fisioterapia e exercícios físicos) com tratamentos farmacológicos [Baraliakos & Braun, 2012]. As escolhas terapêuticas clássicas para a EA têm sido os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e exercício físico. Porém, na última década, o advento de medicamentos biológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral

(anti-TNF) alteraram a abordagem farmacológica ao tratamento da EA e da espondiloartrite axial [Sieper, 2012].

2.10.1 Tratamento farmacológico

AINEs e analgésicos

Os AINEs são o tratamento-padrão para a EA [Busquets-Perez et al., 2013]. Nas recomendações ASAS/EULAR, atualizadas em 2010, os AINEs são indicados como primeira linha de tratamento farmacológico para alívio sintomático da dor e rigidez [Palazzi et al., 2015]. A maior parte dos AINEs (diclofenaco, naproxeno, indometacina e sulindaco) são aceitos universalmente para o tratamento da EA axial e periférica. Estes medicamentos reduzem a dor (dor na coluna vertebral, na articulação sacroilíaca e devido a artrite periférica), melhoram a mobilidade da coluna vertebral e reduzem a rigidez axial [Zochling et al., 2006b]. A sua utilização é influenciada pela tolerabilidade, pela resposta clínica do paciente e pela experiência do médico. Os riscos gastrointestinais, cardiovasculares, renais e na coagulação devem ser cuidadosamente analisados antes da prescrição [Palazzi et al., 2015, Zochling et al., 2006b].

O tratamento contínuo com AINEs pode ser equacionado para pacientes com doença ativa, visto que foi demonstrado que uma exposição prolongada (2 anos) a AINEs pode retardar a progressão radiográfica da EA [Palazzi et al., 2015; Wanders et al., 2005]. Porém, não existem estudos de longo prazo que, simultaneamente, avaliem potenciais riscos na exposição prolongada a estes fármacos [Kroon et al., 2015].

Outros analgésicos incluem derivados opióides, que poderão ser uma alternativa para doentes cujo tratamento com AINEs demonstrou ser insuficiente, contraindicado e/ou mal tolerado; porém, a evidência que suporte o seu uso na EA é escassa [Zochling et al., 2006b]. Analgésicos tais como paracetamol poderão também reduzir a dor no doente com EA, melhorando deste modo alguma capacidade funcional, embora não exista evidência na literatura que o suporte [Sangala et al., 2008].

Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s)

Os MMCD-s, onde se incluem o metotrexato e a sulfassalazina, são ineficazes na supressão da progressão da doença e no controle dos sintomas das espondiloartrites axiais [Palazzi et al., 2015]. O metotrexato (MTX) é amplamente utilizado no tratamento da EA. No entanto, Chen et al (2006) não encontraram evidência suficiente para suportar qualquer benefício no tratamento da EA [Chen et al., 2006].

A sulfassalazina (SSZ) é igualmente utilizada no tratamento da EA, mas não é eficaz no alívio dos sintomas axiais da EA [Palazzi et al., 2015]. Não existe evidência suficiente que suporte qualquer benefício da sulfassalazina na redução da dor, atividade da doença, progressão radiográfica, ou melhoria da condição física ou da mobilidade na coluna vertebral. Os efeitos adversos associados à sulfassalazina levaram a uma taxa de abandono da terapêutica superior a placebo [Chen et al., 2014].

Corticosteróides

Infiltrações de corticosteróides intra-articulares, com o auxílio de técnicas por imagem, podem aliviar a dor, mas raramente se usa esta abordagem [Maugars et al., 1996]. Na EA refratária a AINEs, a corticoterapia intravenosa pode trazer alívio sintomático temporário [Dougados et al., 2002].

Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCD-b)

A introdução dos agentes anti-TNF em 1999 representou uma melhoria substancial no arsenal terapêutico para o tratamento da EA [Zochling et al., 2006a]. Os anti-TNFs demonstraram ser eficazes na melhoria dos sinais e sintomas da EA, comparativamente ao placebo, embora ainda não tenham demonstrado capacidade para reduzir a progressão radiográfica (dano estrutural) da EA [McLeod et al., 2007; Slobodin et al., 2012].

Os MMCD-b aprovados no Brasil incluem os agentes anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e um bloqueador da citocina IL-17 (secuquinumabe). O secuquinumabe (COSENTYX®) foi aprovado pela ANVISA em 28/12/2015 sendo o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga e neutraliza seletivamente a citocina pro-inflamatória interleucina-17A. A indicação para o tratamento de pacientes com espondilite anquilosante foi publicada no DOU de 23 de maio

de 2016 (Resolução-RE nº 1.331 de 20 de maio de 2016) [Anexo 2]. Secuquinumabe (COSENTYX®) é o objeto desta submissão.

Foram publicadas recomendações ASAS-EULAR para o tratamento das espondiloartrites axiais, que inclui a espondilite anquilosante [van der Heijde et al., 2017]. Após revisão sistemática, o comitê fez a recomendação de que um MMCD-b (não limitado a anti-TNF) deve ser considerado em pacientes com atividade de doença persistentemente aumentada, apesar dos tratamentos convencionais (tratamento não medicamentoso e AINEs, se axial; tratamento não medicamentoso, AINEs, injeções de corticoides e sulfassalazina, se acometimento periférico concomitante). Nesta atualização, além dos anti-TNF, o biológico anti-IL 17 (secuquinumabe) também pode ser indicado (nível de evidência 1b, nível de recomendação A) [van der Heijde D et al., 2017].

2.11 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

Os fármacos e esquemas de administração preconizados pelo PCDT estão apresentados no Quadro 4.

Quadro 4. Fármacos e esquemas de administração recomendados pelo PCDT de EA.

Classe	Fármacos	Esquemas de administração
AINEs	Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg. solução oral de 50 mg/mL	600 a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas)
AINEs	Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg	500 a 1.500 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas)
MMCD-s	Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg	500 a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em 2 administrações (12/12 horas)
MMCD-s	Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco de 50 mg/2 mL	7,5 a 25 mg, via oral, subcutânea ou intramuscular, a cada semana
Glicocorticoide	Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL	40 a 80 mg, intra ou periarticular, a cada 3 meses
Anti-TNF	Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg	40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês
Anti-TNF	Etanercepte: frasco-ampola ou seringa preenchida de 25 mg e 50 mg	50 mg, por via subcutânea, quatro vezes/mês
Anti-TNF	Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL	5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, a cada 2 meses
Anti-TNF	Golimumabe: seringa preenchida 50 mg	50 mg, por via subcutânea, uma vez/mês (somente pacientes adultos)
Anti-TNF	Certolizumabe pegol: solução injetável 200mg/ml com caneta aplicadora	400mg dose de indução (duas aplicações nas semanas 0,2 e 4). Após, 200mg cada 2 semanas ou 400mg cada 4 semanas (somente pacientes adultos)
Anti-IL17	Secuquinumabe: solução injetável 150mg/ml com caneta aplicadora	150mg/ml, subcutâneo, nas semanas 0,1,2,3 e 4; seguida por administração de manutenção mensal (apenas pacientes adultos).*

Fonte: Adaptado de Brasil, 2018. AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais. MMCD-s: medicamentos modificadores do curso da doença sintético. Anti-TNF: bloqueador do fator tumoral. Anti-IL17: bloqueador da citocina pro-inflamatória interleucina-17.

Os agentes anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe) são alternativas de tratamento para os pacientes com espondilite anquilosante ativa com resposta inadequada aos AINEs ou MMCD-s. O secuquinumabe é alternativa de tratamento na falha de anti-TNF.

2.12 Ônus da doença

A espondilite anquilosante é uma doença que atinge a população em idade produtiva e leva a danos físicos, impactando socioeconomicamente os indivíduos doentes [Torres et al., 2010]. As características da doença tornam necessário o tratamento contínuo e leva à redução da capacidade produtiva por inaptidão física, o que se traduz em impacto econômico para o próprio indivíduo e para a sociedade [Sieper et al., 2002]. A EA pode resultar em três tipos de ônus: direto (relacionado com as despesas com recursos em saúde), indiretos (relacionados com a incapacidade de trabalhar) e intangíveis (relacionados com o impacto psicossocial e qualidade de vida) [Sieper et al., 2002].

A qualidade de vida dos pacientes com EA é afetada pela dor, problemas relacionados ao sono, perda de função física e dependência para realização das atividades diárias [Sieper et al., 2002]. A perda de produtividade no trabalho também é relevante, sendo frequente o absenteísmo principalmente durante a doença ativa [Frauendorf et al., 2013].

Existem medidas específicas para medir a atividade da doença e resultados relatados pelos doentes (*PRO – Patient Reported Outcomes*) com espondilite anquilosante. Alguns instrumentos utilizados regularmente em doentes com EA incluem: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)*, *Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G)*, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)* e *Dougados Functional Index (DFI)*. Estes instrumentos medem resultados em saúde recomendados pelo ASAS para pacientes com EA [Zochling, 2011]. Além destas ferramentas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda ainda outras duas: *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL)* e *Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S)* [Zochling, 2011]. Tem sido descrita a forte correlação da escala ASQoL com o BASDAI, BASFI e BASMI [Yilmaz et al., 2013].

2.12.1 Atividades da vida diária (AVD)

Mais de 50% dos doentes com EA afirmam ter dificuldades em realizar atividades da vida diária, tais como dirigir, ir às compras e participar em atividades sociais [Dagfinrud et al., 2005]. Num estudo realizado na Turquia que incluiu 110 doentes com EA e 40 controles,

os resultados médios nas AVD foram significativamente mais altos nos doentes com EA ($4,37 \pm 2,33$) comparativamente aos controlos saudáveis ($3,10 \pm 2,35$). Resultados mais altos indicam maiores limitações nas AVD [Alkan et al., 2013]. Em outro estudo realizado em veteranos de guerra diagnosticados com EA, nos EUA, os resultados médios de AVD foram significativamente mais altos no grupo de EA com 2,5 (95% IC 2,1,2,9) vs. 1,6 para os controlos (95% CIC 1,6, 1,6). As limitações nas AVD foram mais pronunciadas no ato de vestir (43,8% vs 22,1%), de levantar e sentar numa cadeira (57,4 % vs 38,8%) e de andar (74% vs 53,7%). Foram ainda observadas diferenças significativas nos atos de tomar banho e capacidade de fazer uma refeição [Singh & Strand, 2009].

2.12.2 Qualidade de vida relacionada com a saúde

A espondilite anquilosante tem um impacto considerável na qualidade de vida relacionada com a saúde individual [Yilmaz et al., 2013], tendo em conta que até 25% destes pacientes sofrem de dor crônica grave [Zink et al., 2006]. Os pacientes identificam a dor e a incapacidade significativa como as principais ameaças à sua qualidade de vida [Kucharz et al., 2013]. A ocorrência da EA em indivíduos jovens e ativos é um fator altamente limitativo para a sua vida profissional. A incapacidade de atingir os seus objetivos profissionais tem impacto na saúde mental e vivência social destes doentes [Zink et al., 2000].

2.12.3 Impacto da EA nos cuidadores

Num estudo realizado na Turquia, com a participação das mulheres de doentes com EA (n=25), foram obtidos resultados na escores SF-36 significativamente inferiores comparados com os controlos saudáveis ($p < 0,05$); os resultados médios para atividade social (65,41 vs 90,75), saúde mental (51,66 vs 77,46), saúde emocional (60,18 vs 94,88), e percepção geral de saúde (60,22 vs 78,22) demonstraram o impacto significativo que o impacto da doença teve nestas mulheres cuidadoras [Uludag et al., 2012]. Em outro estudo, o impacto na produtividade representou 73% dos custos indiretos para os doentes e 27% dos custos indiretos para os cuidadores [Malhan et al., 2012].

2.12.4 Morbidade e mortalidade

A mortalidade nos doentes com EA é 20-60% mais elevada do que na população em geral (Tabela 1), sendo mais elevada em homens do que em mulheres [Bakland et al., 2011]. As principais causas de morte são as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, câncer, colite ulcerativa e disfunção respiratória [Slobodin et al., 2012]. A taxa de mortalidade padronizada para a doença cardíaca isquêmica é de 2,3 (IC 95%: 1,77, 2,7) e para doença hipertensiva é 1,98 (95% IC 1,72, 2,28), em doentes com EA, comparativamente à população em geral [Bremander et al., 2011]. Os fatores de risco identificados como sendo preditivos de uma mortalidade mais elevada incluíram a maior duração e intensidade na inflamação, assim como um atraso no diagnóstico e tratamento [Bakland et al., 2011]. Estudos indicaram um aumento na mortalidade devido a acidentes; uma possível explicação para este fato reside no risco acrescido de fraturas em doentes com EA [Sampaio-Barros et al., 2005].

Tabela 1. Mortalidade na espondilite anquilosante.

País	# doentes com EA	Taxa de mortalidade padronizada* (95% IC)	Principais causas de morte	Referências bibliográficas
Reino Unido	836	1,60	Colite ulcerosa, nefrite, tuberculose, respiratória	Radford et al., 1977
Canadá	62	1,22	Circulatória, câncer, cerebrovascular	Kaprove et al., 1980
Noruega	677	1,61 (1,29, 1,93)	Circulatória, câncer, infeções	Bakland et al., 2011
Norway	534	0,10 (0,02, 0,45)	--	Bakland et al., 2005
Finlândia	71	1,40	Acidentes, violência	Myllykangas-Luosujarvi et al., 1998
Finlândia	398	1,47	Gastrointestinal, renal, infecção, acidentes, circulatório	Lehtinen, 1993
Hong Kong	2.332	1,87 (1,61, 2,13)	Infecção, cardiovascular e câncer	Mok et al., 2011

*Horak et al., 2013.

2.12.5 Comorbidades

A comorbidade mais frequente é a doença cardiovascular que afeta perto de 50% dos doentes e que pode ser atribuída à elevada prevalência de fatores de risco cardiovasculares, tais como a diabetes e hiperlipidemia. Quase todos os doentes de EA sofrem de baixa densidade mineral óssea (DMO) (Tabela 2). As anomalias na DMO representam uma complicação grave que pode causar fraturas, até em indivíduos jovens do sexo masculino com EA precoce [Sampaio-Barros et al., 2005; Vasdev et al., 2011]. Estes

doentes debatem-se igualmente com disfunção sexual, possivelmente causada pela dor, fadiga, perturbações no sono, rigidez nas articulações e na coluna vertebral [Rostom et al., 2013; Shen et al., 2013].

Tabela 2. Comorbidades na espondilite anquilosante.

Órgão/Sistema	Comorbidades citadas	% doentes	Referências bibliográficas
Olhos	Uveíte	14,5%	Sampaio-Barros et al., 2006
		10,5%	Bremander et al., 2011
Cardiovascular/ Função Cardíaca	Doença cardíaca isquêmica	4,7%	Bremander et al., 2011
	Hipertensão	26,4%	Chou et al., 2014
	Dislipidemia	5,1%	Schneider et al., 2006
	Bloqueio atrioventricular	5,2%	Schneider et al., 2006
	Doença macrovascular	29,7%	Gonzalez-Juanatey et al., 2009
	Síndrome metabólica	45,8%	Malesci et al., 2007
		11%	Mok et al., 2011
	Síndrome coronariana aguda	4,4 por 1000 pessoas-ano	Chou et al., 2014
AVC	14,3%	Chou et al., 2014	
Gastrointestinal	Doença intestinal inflamatória	6,7%	Braun & Sieper, 2007
Pulmonar	Função pulmonar reduzida	41,7%	Dincer et al., 2007; Karapolat et al., 2009
	DPOC	5,8%	Schneider et al., 2006
	Hiperhomocisteinemia	12%	Gonzalez-Lopez et al., 2008
Ossos	Fraturas vertebrais	5,4%	Feldtkeller et al., 2006
		18,8%	Ghozlani et al., 2009
		32%	Montala et al., 2011
	Osteoporose	8%	Bremander et al., 2011
		25%	Ghozlani et al., 2009
	Hiperostose esquelética idiopática difusa	20%	Westerveld et al., 2009
Anomalias na DMO	Quase todos os doentes	Sampaio-Barros et al., 2005; Vasdev et al., 2011	
Outros	Febre familiar do Mediterrâneo	15,3%	Akkoc & Gul, 2011
		30,5%	Cinar et al., 2008
	Diabetes mellitus	4,2%	Bremander et al., 2011
	Doenças infecciosas	23,2%	Bakland et al., 2011
	Doença maligna	26,8%	Bakland et al. 2011; Feltelius et al. 2003

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

3.1 Características gerais do medicamento

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

COSENTYX® (secuquinumabe) está aprovado pela ANVISA-MS desde 23/12/2015 sob o número de registro 1.0068.1122 (Resolução-RE nº 3.519 de 23 de dezembro de 2015) [Anexo 1]. A indicação para o tratamento de pacientes com espondilite anquilosante foi publicada no DOU de 23 de maio de 2016 (Resolução-RE nº 1.331 de 20 de maio de 2016) [Anexo 2]. As principais características do medicamento estão descritas no Quadro 5. A sua bula completa se encontra no Anexo 3 deste documento.

Quadro 5. Características do secuquinumabe.

Tipo	Medicamento
Nome do princípio ativo	secuquinumabe
Nome comercial	COSENTYX®
Composição	Cada caneta preenchida de COSENTYX® contém 150mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável. Excipientes: trealose di-hidratada, histidina/cloridrato de histidina monoidratado, metionina, polissorbato 80, água pura para injetáveis.
Forma da Administração	Via subcutânea
Posologia na espondilite anquilosante ativa	A dose recomendada é de 150mg, administrada por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.
Apresentações disponíveis	Cosentyx® 150mg/mL solução injetável – embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas.

Fonte: Bula do medicamento (Anexo 3).

3.2 Tempo de tratamento

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

3.3 Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas

Não há necessidade do uso de tecnologias adicionais.

3.4 Preço do medicamento

COSENTYX® (secuquinumabe) 150mg/mL solução injetável está disponível em embalagens contendo **1 ou 2 canetas preenchidas**, com Preço Fábrica ICMS 18% de **R\$3.224,15 e R\$6.448,32, respectivamente** (Lista CMED atualizada em 13/02/2019; Anexo 4) e **onerado 12% de PIS/COFINS**, por tratar-se de produto classificado em Lista Negativa.

Tão logo seu princípio ativo (secuquinumabe) esteja enquadrado na atualização do Decreto nº 6.066, de 21/03/2007, o preço deverá ser revisado junto a Secretaria Executiva da CMED apurando um novo preço para o produto sem PIS/COFINS (-12%). A solicitação de inclusão de substância no Decreto já foi submetida junto aos órgãos competentes que tratam deste assunto. Vale ressaltar ainda, que secuquinumabe deve ser incorporado ao Convênio ICMS 87/02 para que haja, assim como os demais tratamentos biológicos, a desoneração de ICMS para vendas realizadas com fármacos e medicamentos destinados a órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal.

O preço ofertado ao Ministério da Saúde para a incorporação de secuquinumabe 150mg na indicação proposta é de **R\$634,00** por seringa preenchida.

3.5 Indicação proposta

Para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica (manifestação axial e manifestação periférica).

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

4.1 Tratamentos atuais disponíveis no SUS

Como descrito anteriormente (item 2.10), no âmbito do SUS, os agentes anti-TNFs (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe) são alternativas de tratamento para os pacientes com espondilite anquilosante ativa com resposta inadequada aos AINEs ou MMCD-s. O secuquinumabe é alternativa de tratamento na falha de anti-TNF.

Quadro 6. Biológicos para o tratamento da espondilite anquilosante disponíveis no SUS.

Tratamento	Mecanismo de ação*	Via de administração*	Posologia recomendada na EA	Apresentações*	Preço de venda ao Ministério da Saúde***
Adalimumabe	Anti-TNF	SC	40 mg, duas vezes/mês.	Seringa preenchida de 40 mg.	Unidade de 40mg: R\$ 477,34
Certolizumabe pegol	Anti-TNF	SC	400mg dose de indução (duas aplicações nas semanas 0,2 e 4). Após, 200mg cada duas semanas ou 400mg cada quatro semanas.	Solução injetável 200mg/ml com caneta aplicadora.	Unidade de: 200mg: R\$ 453,00
Etanercepte	Anti-TNF	SC	50 mg, a cada semana (no máximo quatro vezes/mês).	Frasco-ampola ou seringa preenchida de 25 mg e 50 mg.	Unidade de 50mg: R\$ 291,20
Golimumabe	Anti-TNF	SC	50 mg, uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês.	Caneta aplicadora (0,5ml) com 50 mg.	Unidade de 50mg: R\$ 1.166,03
Infliximabe	Anti-TNF	IV	5 mg/kg, nas semanas 0, 2, 6, posteriormente, a cada 2 meses.	Frasco-ampola de 100 mg/10 ml.	Unidade de 100mg: R\$ 882,13
Secuquinumabe	Anti-IL17	SC	Descrita no Quadro 11 deste documento.	Caneta aplicadora (150mg/ml).	Unidade de 150mg/ml: R\$ 634,00

PCDT de AP [Brasil, 2018]. ***Diário Oficial da União (DOU) referente à compra realizada pelo Ministério da Saúde de: adalimumabe (DOU 21/12/2018), certolizumabe pegol (DOU 13/12/2018), etanercepte (DOU 02/03/2018), golimumabe (DOU 11/12/2018), infliximabe (DOU 29/12/2017) e secuquinumabe (DOU 24/12/2018).

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

5.1 Identificação e seleção dos estudos relevantes

5.1.1 Revisão sistemática da literatura

A revisão sistemática da literatura foi conduzida a fim de responder à seguinte questão de pesquisa: *Secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da espondilite anquilosante ativa?*

5.1.2 Questão do Estudo

Para orientar a busca por evidências científicas, a questão de estudo foi estruturada no formato PICO [Schardt et al., 2007], de acordo com o Quadro 7.

Quadro 7. Questão Estruturada no Formato PICO.

Patologia/População	Pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa
Intervenção	Secuquinumabe
Comparadores	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
Desfechos	Não especificado, todos os desfechos disponíveis
Desenhos de Estudo	Meta-análise, Revisão Sistemática, Ensaio Clínico Randomizado

5.1.3 População

Pacientes adultos com diagnóstico de espondilite anquilosante ativa.

5.1.4 Intervenção

Secuquinumabe solução injetável subcutânea.

5.1.5 Comparadores e Desfechos

Não foram adicionados comparadores e desfechos, pois se trata de uma nova tecnologia em estudo. Desta forma, todos os resultados identificados nos estudos incluídos estão descritos no presente documento.

5.1.6 Tipos de estudo

Para responder à pergunta de pesquisa proposta foram considerados delineamentos classificados como maior nível de evidência científica, sendo incluídas revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou ensaios clínicos randomizados

individuais que avaliaram o uso de secuquinumabe no tratamento de pacientes com EA ativa. Propôs-se a exclusão de estudos publicados como resumos nos anais de eventos científicos, pois tais tipos de publicação não possuem informações suficientes para avaliação dos requisitos para análise de qualidade, conforme descritos pelas Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (Brasil, 2014). No entanto, devido ao seu valor complementar às evidências existentes, estes resumos estão apresentados em capítulo específico (item 5.10: Evidências complementares). Revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos e estudos observacionais não foram incluídos.

5.1.7 Critérios de elegibilidade para os estudos

Critérios de inclusão

- Avaliação de eficácia e/ou segurança do secuquinumabe no tratamento da espondilite anquilosante por meio de meta-análise, revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado;
- Pacientes adultos com diagnóstico de espondilite anquilosante ativa;
- Publicações que avaliem a eficácia e segurança do secuquinumabe;
- Publicações que contenham informação suficiente para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia.

Critérios de exclusão

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

5.1.8 Estratégias de busca

Fontes de dados

Buscas eletrônicas foram realizadas em dois períodos distintos: (1º) até 07 de julho de 2016; e (2º) de 1 de janeiro de 2016 até 23 de janeiro de 2019. Foram utilizadas as seguintes bases eletrônicas: PUBMED (*United States National Library of Medicine*), EMBASE (Elsevier), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e *Trip database*. Também foram conduzidas buscas complementares em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Adicionalmente, foram realizadas buscas complementares no Google.

Vocabulário controlado

As estratégias de busca encontram-se no Quadro 8. A revisão sistemática foi desenvolvida em etapas. Iniciou-se a busca a partir do filtro para revisões sistemáticas e meta-análises e, na ausência de publicações que atendessem aos critérios definidos, a etapa seguinte incluiu a busca por estudos individuais. Quando aplicável, foram realizadas buscas específicas para atualizar as revisões já publicadas. Não foram utilizados limites de idioma.

Quadro 8. Estratégias de busca.

MEDLINE via Pubmed*	
<i>Linha da patologia</i>	("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR "Spondyloarthritis Ankylopoietica" OR "Ankylosing Spondylarthritis" OR "Ankylosing Spondylarthritis" OR "Ankylosing Spondylarthritis" OR "Ankylosing Spondylitis" OR "Spondylarthritis Ankylopoietica" OR "Bechterew Disease" OR "Bechterew's Disease" OR "Bechterews Disease" OR "Marie-Struempell Disease" OR "Marie Struempell Disease" OR "Rheumatoid Spondylitis" OR "Spondylitis Ankylopoietica" OR "Ankylosing Spondyloarthritis" OR "Ankylosing Spondyloarthritis") AND
<i>Linha da intervenção</i>	("secukinumab" [Supplementary Concept] OR "secukinumab") AND
<i>Filtro para as RS</i>	(search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])
<i>Filtro para ECRs</i>	(randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))
EMBASE	
<i>Linha da patologia</i>	'ankylosing spondylitis'/exp
<i>Linha da intervenção</i>	'secukinumab'/exp OR 'secuquinumabe'/exp
<i>Filtro para as RS</i>	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp
<i>Filtro para ECRs</i>	'clinical trial'/exp
COCHRANE**	
<i>Linha de Intervenção</i>	secukinumab
LILACS***	
<i>Linha da Patologia</i>	("Espondilite Anquilosante" or "Spondylitis, Ankylosing" or "Espondilitis Anquilosante" or "Doença de Bechterew" or "Doença de Marie-Struempell" or "Espondilite Reumatoide" or "Espondilartrite Anquilopoiética" or mh:C05.116.900.853.625.800.850 or mh:C05.550.069.680 or mh:C05.550.114.865.800.850)
<i>Linha de Intervenção</i>	("secukinumab" or "secuquinumabe")
TRIP BASE#	
<i>Linha da Patologia</i>	("Spondylitis, Ankylosing" OR "Spondyloarthritis Ankylopoietica" OR "Ankylosing Spondylarthritis" OR "Ankylosing Spondylarthritis" OR "Ankylosing Spondylitis" OR "Spondylarthritis Ankylopoietica" OR "Bechterew Disease" OR "Bechterew's Disease" OR "Bechterews Disease" OR "Marie-Struempell Disease" OR "Marie Struempell Disease" OR "Rheumatoid Spondylitis" OR "Spondylitis Ankylopoietica" OR "Ankylosing Spondyloarthritis" OR "Ankylosing Spondyloarthritis")
<i>Linha de Intervenção</i>	(secukinumab)
Google Acadêmico	
<i>Linha de busca</i>	secukinumab ankylosing spondylitis

* Foram testados os filtros sugeridos pela Colaboração Cochrane e pelo grupo SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Aqueles sugeridos pela Colaboração Cochrane apresentaram maior sensibilidade, retornando um número maior de resultados nas buscas e, desta forma, optou-se por esta estratégia para a seleção dos estudos para a revisão. ** Para a base de dados Cochrane, optou-se por utilizar apenas o termo para a medicação e selecionar manualmente os registros segundo a patologia de interesse. Além disto, foi utilizado o filtro próprio da base de dados para selecionar apenas RS com ou sem meta-análise conduzidas pela Colaboração Cochrane. ***. Para a base de dados LILACS, optou-se por não utilizar filtros específicos e selecionar manualmente o tipo de estudo, a partir da totalidade de registros encontradas aplicando-se os termos para patologia e intervenção. # A *Trip Database* apresenta as referências de acordo com o tipo de estudo. Para esta revisão, foram considerados aqueles incluídos nas categorias "Systematic Review" e "Controlled trials". RS=Revisão Sistemática. ECR=Estudo Clínico Randomizado.

5.2 Critérios de qualidade

A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs e revisões sistemáticas e/ou meta-análises foi realizada com o auxílio dos checklists elaborados pelo grupo SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [SIGN, 2015], conforme Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Brasil, 2014].

5.3 Resultados da revisão sistemática da literatura (até 07 de julho de 2016)

5.3.1 Seleção dos artigos

Após busca nas bases de dados foram localizados 205 artigos (MEDLINE 29; EMBASE 34; COCHRANE 140; LILACS 0; TRIP 2), sendo 170 não duplicados. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados 4 artigos para leitura do texto completo, e 1 artigo incluído na presente revisão (Baeten et al., 2015), conforme demonstrado na Figura 1.

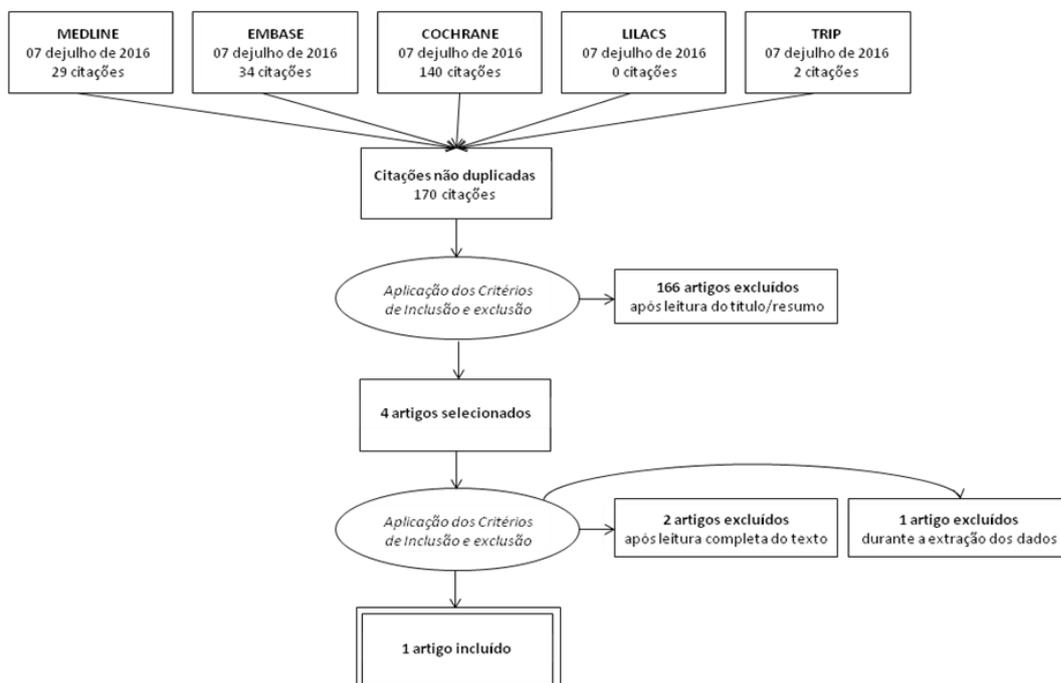


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Adicionalmente, durante as buscas complementares no Google encontrou-se 1 artigo (publicado após o período no qual as buscas nas bases de dados científicas foram realizadas) que após a leitura completa também foi incluído nesta revisão.

Das buscas complementares realizadas nos *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde, selecionou-se o relatório de avaliação de secuquinumabe para o tratamento de pacientes com EA ativa publicado pelo NICE, que após leitura completa, evidenciou informações adicionais aos estudos selecionados e a descrição de uma meta-análise em rede comparando a eficácia de secuquinumabe com outros agentes biológicos. O Quadro 9 apresenta as publicações incluídas.

Quadro 9. Publicações incluídas.

Base de dados	Autor / ano	Revista científica	Descrição
MEDLINE	Baeten et al., 2015	N Engl J Med	Estudos MEASURE 2 e MEASURE 1
Google Acadêmico	Sieper et al., 2016	Ann Rheum Dis	Estudo MEASURE 2 Análise pré-especificada de subgrupos [Pacientes sem uso prévio de anti-TNF (anti-TNF-naive) e pacientes com história de resposta inadequada ou intolerância ao tratamento com anti-TNF (anti-TNF-IR)].
NICE	Secukinumab for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy [ID719] (NICE, 2016a)		Estudos MEASURE 2 e MEASURE 1 Informações adicionais incluindo o detalhamento do desenho dos estudos e divulgação de resultados não relatados nos artigos selecionados [Baeten et al (2015) e Sieper et al (2016)].
			META-ANÁLISE EM REDE

5.3.2 Caracterização geral dos estudos clínicos controlados e randomizados

As publicações encontradas na revisão da literatura apresentaram resultados de dois ECRs – **MEASURE 1 e MEASURE 2**. Nestes estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, a eficácia e a segurança do uso de secuquinumabe foram avaliadas em 590 pacientes com EA e idade ≥ 18 anos. Em ambos os estudos, os critérios de inclusão e exclusão foram os mesmos. Os pacientes apresentavam *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)* ≥ 4 e escore para dor espinal de 4cm ou mais na escala visual analógica de 10cm, apesar da terapêutica com máximas doses de AINEs associadas com um perfil aceitável de efeitos colaterais. Além disso, foi permitido o uso prévio de MMCD-s e agentes anti-TNF. Um período de *washout* para estes agentes (exceto metotrexato e sulfasalazina) foi requerido antes do início dos tratamentos do estudo. Pacientes previamente tratados com não mais do que um agente anti-TNF poderiam participar do

estudo se eles tivessem tido resposta inadequada com as doses aprovadas por um período de três meses ou mais ou se eles apresentassem efeitos colaterais inaceitáveis após pelo menos uma dose (todos estes pacientes referidos coletivamente nos estudos como pacientes com resposta inadequada aos anti-TNF). Pacientes podiam continuar a receber as seguintes medicações, desde que em doses estáveis: AINEs, sulfassalassina (≤ 3 g por dia), metotrexato (≤ 25 mg por semana), prednisona ou equivalente (≤ 10 mg por dia). O Quadro 10 resume as características gerais dos estudos MEASURE 2 e MEASURE 1.

Quadro 10. Estudos clínicos randomizados com secuquinumabe. Características gerais dos estudos MEASURE 2 e MEASURE 1.

ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARADOR
MEASURE 2 Estudo multicêntrico, com 52 centros dos seguintes países: EUA, Áustria, Canadá, República Tcheca, Finlândia, Alemanha, Itália, Holanda, Rússia, Singapura, Espanha Suíça e Reino Unido. Seguimento: 5 anos.	219 pacientes com EA moderada a grave de acordo com o critério de Nova York Modificado, com evidência radiográfica documentada e história previa de EA ativa* apesar do uso de AINEs, MMCD-s e/ou anti-TNF. - 61% dos pacientes virgens de tratamento com anti-TNF. - 39% dos pacientes com resposta inadequada ao tratamento com anti-TNF.	Grupo 1 (n=73): SEC75mg SC mais placebo 150mg uma vez por semana no <i>baseline</i> , nas semanas 1, 2 e 3, seguido por 1 dose a cada 4 semanas começando na semana 4. Grupo 2 (n=72): SEC 150mg SC mais placebo 75mg uma vez por semana no <i>baseline</i> , nas semanas 1, 2 e 3, seguido por 1 dose a cada 4 semanas começando na semana 4.	Grupo 3 (n=74): placebo 75mg e placebo 150mg uma vez por semana no <i>baseline</i> , nas semanas 1, 2 e 3, seguido por 1 dose a cada 4 semanas começando na semana 4 até a semana 16. Pacientes foram, então, re-randomizados para SEC75mg ou SEC150mg a cada 4 semanas.
MEASURE 1 Estudo multicêntrico, com 52 centros dos seguintes países: EUA, Bélgica, Bulgária, Canadá, Bulgária, França, Alemanha, Itália, México, Holanda, Peru, Rússia, Taiwan Turquia e Reino Unido. Seguimento: 2 anos.	371 pacientes com EA moderada a grave de acordo com o critério de Nova York Modificado, com evidência radiográfica documentada e história previa de EA ativa* apesar do uso de AINEs, MMCD-s e/ou anti-TNF. -73% dos pacientes virgens de tratamento com anti-TNF. -27% dos pacientes com resposta inadequada ao tratamento com anti-TNF.	Grupo 1 (n=124): SEC IV (10 mg/kg) no <i>baseline</i> , semana 2 e semana 4 seguido por SEC 75mg SC a cada 4 semanas começando na semana 8. Grupo 2 (n=125): SEC IV (10 mg/kg) no <i>baseline</i> , semana 2 e semana 4 seguido por SEC150mg SC a cada 4 semanas começando na semana 8.	Grupo 3 (n=122): placebo IV no <i>baseline</i> , semana 2 e semana 4 e então placebo SC na semana 8 e semana 12. Os pacientes não respondedores foram re-randomizados na semana 16 para receber SEC75mg ou SEC150mg a cada 4 semanas; os pacientes respondedores foram re-randomizados na semana 24.

*BASDAI ≥ 4 [0-10] e dor espinal medida por VAS ≥ 4 cm [0-10 cm]). SEC=secuquinumabe.

As Figuras 2 e 3 esquematizam os desenhos dos estudos MEASURE 2 e MEASURE1, respectivamente.

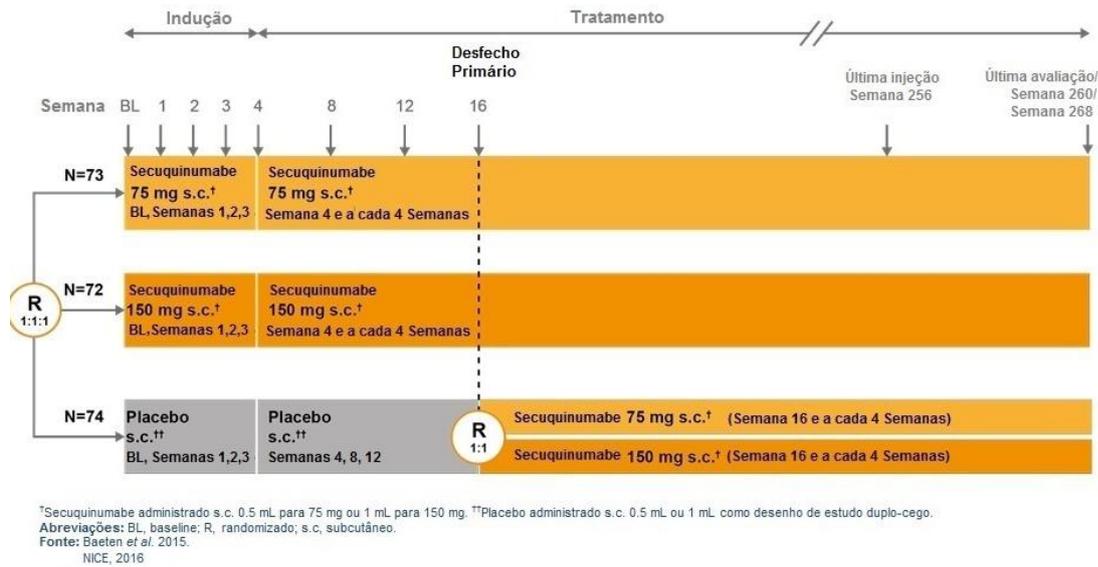


Figura 2. Esquematização do desenho do estudo MEASURE 2.

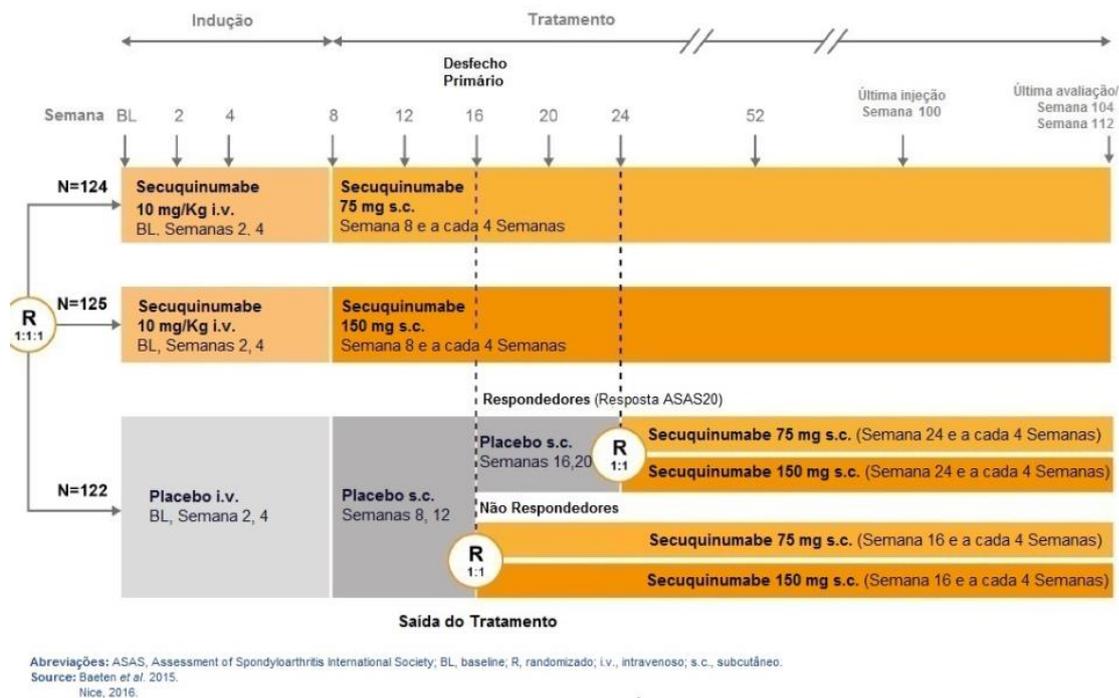


Figura 3. Esquematização do desenho do estudo MEASURE 1.

Em ambos os estudos, os pacientes elegíveis foram randomizados (1:1:1) no *baseline*, via sistema automatizado de randomização (*Interactive Response Technology -IRT*), para um dos braços de tratamento. Uma lista de aleatorização foi produzida pelo provedor do IRT, usando um sistema validado que automatizou a atribuição aleatória dos números de

randomização para todos os sujeitos de pesquisa. Estes números de randomização foram associados aos diferentes braços de tratamento, que por sua vez foram associados aos números dos medicamentos. Uma lista separada de medicamentos foi produzida por ou sob a responsabilidade da *Novartis Drug Supply Management*, usando um sistema validado que automatizou a atribuição aleatória de números de medicação para as embalagens dos medicamentos de investigação [NICE, 2016a].

No *baseline*, o investigador (ou alguém autorizado por ele), depois de confirmar se o paciente atendia aos critérios de elegibilidade, contactava o IRT via *Interactive Voice Response System (IVRS)* ou *Interactive Web Response System (IWRS)* para que o número de randomização fosse atribuído ao sujeito. O número de randomização não era comunicado ao investigador ou à pessoa que fazia o contato com o provedor de IRT [NICE, 2016a].

A identidade dos tratamentos foi ocultada, pelo uso de seringas para injeção subcutânea (MEASURE 2 e MEASURE 1) e de bolsas de infusão para administração intravenosa (MEASURE 1) preenchidas com solução reconstituída de secuquinumabe/placebo que eram idênticas na aparência. No MEASURE 1, apenas um farmacêutico independente (ou profissional autorizado) em cada centro de pesquisa responsável pela preparação da medicação, teve acesso ao número da medicação. No MEASURE 2, a medicação foi fornecida já etiquetada pelo patrocinador. A análise de dados permaneceu cegada com relação identidade dos tratamentos desde a randomização até a semana 52 em ambos os estudos [NICE, 2016a].

Para ambos os estudos, o objetivo primário foi a melhora de pelo menos 20% nos critérios de *Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS 20)* na Semana 16. Os dois estudos diferem somente na via de administração das doses do período inicial (período de indução), podendo ser subcutânea (SC) ou intravenosa (IV), no MEASURE 2 e no MEASURE 1, respectivamente. Os desfechos primários e secundários foram os mesmos.

O estudo MEASURE 1 também avaliou secundariamente desfechos radiológicos em um conjunto de pacientes, reportando mudanças do *baseline* até 2 anos de seguimento. As avaliações incluíram raio-X da coluna cervical, tórax e lombar analisados de acordo com o mSASSS (*modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*) e MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) nas semanas 16, 52 e 104 para verificar a inflamação sacroilíaca e espinal. O Quadro 11 detalha os desfechos avaliados em ambos os estudos.

Quadro 11. Desfechos avaliados nos estudos MEASURE 2 e MEASURE 1.

DESFECHOS	DESCRIÇÃO DAS MEDIDAS
Primários	- Proporção de pacientes que atingiram a resposta ASAS20 na semana 16.
Secundários	<ul style="list-style-type: none"> - Proporção de pacientes que atingiram a resposta ASAS40 na semana 16. - Alteração da proteína c-reativa de alta sensibilidade do <i>baseline</i> até a semana 16. - Proporção de pacientes que atingiram a resposta ASAS5/6 na semana 16. - Alteração do escore BASDAI do <i>baseline</i> até a semana 16. - Alteração do escore do SF-36 – componente físico, do <i>baseline</i> até a semana 16. - Alteração do AsQoL do <i>baseline</i> até a semana 16. - Proporção de pacientes atingiram o critério remissão parcial ASAS na semana 16. <p>Segurança geral e a tolerabilidade de secuquinumabe em comparação ao placebo por meio de medidas de sinais vitais, valores clínicos laboratoriais e monitoramento de eventos adversos.</p>
Exploratórios	<ul style="list-style-type: none"> - Medidas de desfechos primários e secundários nas semanas 52 e 104. - Alteração do <i>baseline</i> nos componentes ASAS incluindo BASFI. - Alteração do <i>baseline</i> no ASAS-CRP e ASADAS-ESR. - Alteração na dor noturna. - Alteração no escore linear e BASMI componentes. - Doença inativa ASDAS (,1,3), alteração clinicamente importante ($\geq 1,1$) e grande melhora ($\geq 2,0$). - Alteração do <i>baseline</i> no MASES. - Alteração do <i>baseline</i> na contagem de articulações inflamadas (instrumento das 44 articulações). - Alteração do <i>baseline</i> no ESR. - Produtividade no trabalho (WPAI-GH), qualidade de vida (SF-36, FACIT-FATIGUE®) e utilidades (ED-5D). - BASDAI 50 definido como uma melhora de 50% do BASDAI inicial <p>No MEASURE 1, os seguintes desfechos radiológicos também foram avaliados (alteração do <i>baseline</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - mSASSS; escore radiográfico após 2 anos de tratamento. - MRI da coluna e articulações sacroilíacas na semana 16, 1 anos e 2 anos (no grupo de pacientes virgens de tratamento e em alguns centros específicos) - BMD da coluna lombar, quadril total e cabeça de fêmur após 1 ano e 2 anos de tratamento. - Marcadores de remodelação óssea e de cartilagem ao longo de 2 anos.
Análises de subgrupo pré-planejadas	- Uma análise de subgrupo pré-planejada foi realizada para explorar diferenças nos resultados de desfechos entre pacientes virgens de tratamento com biológicos e pacientes com resposta inadequada aos anti-TNF.

ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMI, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; BMD, *Bone mineral density*; EQ-5D, *EuroQol 5D questionnaire*; ESR, *Erythrocyte sedimentation rate*; FACIT, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; MASES, *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*; MRI, *magnetic resonance imaging*; mSASSS, *modified stoke ankylosing spondylitis spine score*; SF-36, *Medical Outcome Short Form Survey-36*; WPAI-GH, *Work Productivity and Activity Impairment-General Health*.

5.3.3 Características basais dos pacientes nos estudos MEASURE 2 e 1

Dentro dos respectivos estudos, as características clínicas e demográficas eram bastante similares entre os grupos. Entre 26-39% dos pacientes nos dois estudos tinham uso prévio de anti-TNF, tendo apresentado resposta inadequada ou intolerância a estes agentes. Entre os estudos, a média de idade foi de 40-44 anos e o tempo médio desde o diagnóstico

foi de 6,5-8,3 anos. As principais características dos pacientes que participaram dos estudos MEASURE 2 e 1, nos grupos **secuquinumabe 150mg** e placebo, estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Características basais dos pacientes incluídos nos estudos MEASURE 2 e 1.

	MEASURE 2		MEASURE 1	
	Secuquinumabe 150mg (N=72)	Placebo (N=74)	Secuquinumabe 150mg (N=125)	Placebo (N=122)
Idade (Anos)				
Média (DP)	41,9 (12,5)	43,6 (13,2)	40,1 (11,6)	43,1 (12,4)
Gênero, n (%)				
Masculino	46 (63,9)	56 (75,7)	84 (67,2)	85 (69,7)
Raça, n (%)				
Branca	69 (95,8)	70 (94,6)	69 (55,2)	81 (66,4)
Asiática	2 (2,8)	4 (5,4)	21 (16,8)	19 (15,6)
Outra	1 (1,4)	0	35 (28,0)	22 (18,0)
Peso (kg)				
Média (DP)	82,3 (18,0)	80,3 (15,2)	74,65 (16,16)	76,69 (14,41)
BASDAI				
Média (DP)	6,6 (1,5)	6,8 (1,3)	6,4 (1,58)	6,5 (1,53)
Proteína-C reativa de alta sensibilidade (mg/L)				
N	72	74	125	121
Média (DP)	25,80 (50,09)	15,71 (18,50)	17,04 (22,25)	16,91 (22,31)
Uso prévio de anti-TNF [n (%)]				
Não	44 (61,1)	45 (60,8)	92 (73,6)	89 (73,0)
Tempo desde o diagnóstico (anos)				
N	70	73	125	122
Média (DP)	7,0 (8,2)	6,4 (8,9)	6,6 (6,9)	8,3 (8,8)
Uso de metotrexato na randomização				
Sim	8 (11,1)	9 (12,2)	17 (13,6)	16 (13,1)
Uso de sulfassalazina na randomização				
Sim	10 (13,9)	9 (12,2)	42 (33,6)	42 (34,4)
Uso de corticosteroide na randomização				
Sim	4 (5,6)	7 (9,5)	19 (15,2)	16 (13,1)

DP= Desvio Padrão. BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. Não houve diferenças significativas entre grupos nas características basais dos pacientes em cada estudo. Fonte: Baeten et al., 2015.

5.3.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos MEASURE 2 e 1

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 - Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Checklist metodológicos para ensaios clínicos randomizados incluídos		Identificação do estudo	
		MEASURE 2	MEASURE 1
Seção I – Validade interna			
1.1	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S
1.2	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada? *	S	S
1.3	Houve sigilo da alocação? *	S	S
1.4	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento? *	S	S
1.5	Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	S	S
1.6	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S	S
1.7	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	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?	Grupo placebo: Do <i>baseline</i> até a semana 16: 10% (8/74) Grupo secuquinumabe SC 150mg: Do <i>baseline</i> até a semana 16: 8% (6/72) Do <i>baseline</i> até a semana 52: 15% (11/72) Do <i>baseline</i> até a semana 104: 21,9% (16/72)	Grupo placebo: Antes da semana 16: 8% (10/122) Grupo SC 150mg: Do <i>baseline</i> até a semana 52: 15% (19/125) Do <i>baseline</i> até a semana 104: 22,4% (28/125)
1.9	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	S	S
1.10	Quando o estudo é realizado em mais de um centro, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	NR	NR
Seção II – Avaliação global do estudo			
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés?	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>
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
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<ul style="list-style-type: none"> – Foram considerados os resultados que comparavam a dose 150mg SC com o placebo, uma vez que esta é a indicação posológica da bula aprovada pela ANVISA. – Os estudos MEASURE 2 e 1 diferem apenas com relação a via de administração da dose de indução, subcutânea (SC) ou intravenosa (IV), respectivamente. As doses após a fase de indução foram SC em ambos os estudos. Esta diferença 	

-
- pode ser considerada uma limitação para a inclusão deste estudo, uma vez que a posologia aprovada considera a administração SC na indução e pós-indução (manutenção). No entanto, o estudo MEASURE 1 apresenta-se como importante evidência, especialmente no que se refere aos desfechos radiográficos, e como tal considerado pelo NICE
- Método de randomização automatizado é descrito no material suplementar do artigo principal [Baeten et al., 2015] e na publicação do NICE [NICE, 2016a]. Tipo de cegamento: seringas pré-preenchidas e/ou bolsas de infusão com secuquinumabe / placebo idênticas em aparência. Método de cegagem descrito no material suplementar do artigo principal [Baeten et al., 2015] e na publicação do NICE [NICE, 2016a].
 - O estudo não reporta se os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa.

Conclusão: O secuquinumabe mostrou-se eficaz para o tratamento da espondilite anquilosante, mostrando respostas positivas nos principais desfechos mensurados pelo estudo (ASAS20, ASAS40, Proteína-C reativa de alta sensibilidade, ASAS5/6, BASDAI, Componente físico do SF-36, ASQoL e Segurança global).

S, Sim; N, Não; NS, Não Reportado. *Detalhamento quanto à randomização, sigilo de alocação e cegagem estão descritos no material suplementar do artigo principal [Baeten et al., 2015] e na publicação do NICE [NICE, 2016a].

5.4 Resultados de eficácia dos estudos controlados e randomizados

O objetivo primário de ambos os estudos MEASURE 2 e MEASURE 1 foi a resposta ao tratamento de acordo com o critério ASAS20 obtida na semana 16. Além da resposta ASAS40, outros objetivos secundários foram avaliados na semana 16. Vários objetivos exploratórios também foram estabelecidos para ambos os estudos, conforme apresentados anteriormente (item 4.3.2 – Quadro 11). Além da resposta ASAS20, os seguintes desfechos são considerados de particular interesse para o manejo do paciente com espondilite anquilosante, e serão detalhados a seguir (com foco no secuquinumabe 150mg):

- ASAS 40 - proporção de pacientes que atingiu a resposta ASAS40 (40% de melhora nos critérios ASAS)
- BASDAI – alteração no BASDAI desde o *baseline*
- BASDAI 50 – proporção de pacientes que atingiu 50% de melhora no índice BASDAI.
- AsQoL e SF-36 – alteração desde o *baseline*
- Resultados de progressão radiográfica (somente no MEASURE 1): mSASSS – escore radiográfico após 2 anos de tratamento; além deste, ressonância magnética da coluna e articulações sacroilíacas na semana 16, em 1 ano e 2 anos (somente em pacientes virgens de tratamento com anti-TNF e em alguns centros participantes do estudo).

5.4.1 MEASURE 2

➤ **ASAS20 [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

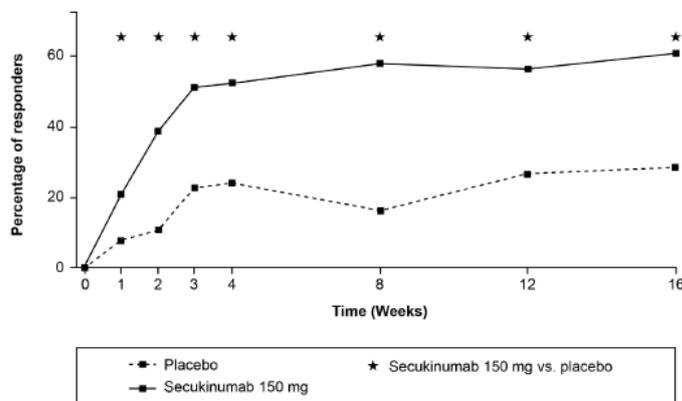
No MEASURE 2, **secuquinumabe 150mg** foi estatisticamente superior ao placebo na proporção de pacientes que atingiram a resposta ASAS20 na semana 16, alcançando o objetivo primário do estudo, conforme Tabela 5.

Tabela 5. MEASURE 2: resposta ASAS20 na semana 16 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	n/M (%)	Comparador	OR	IC 95%	p-value
Secuquinumabe 150mg	44/72 (61,1)	Placebo	4,38	(2,14 – 8,96)	<0,0001*
Placebo	21/74 (28,4)	NA	NA	NA	NA

ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; NA, não aplicável. M = número de pacientes em cada grupo de tratamento; n=número de respondedores ASAS20 em cada grupo de tratamento (dados faltantes foram computados como não-respondedores); * p<0,05, não ajustado. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

A resposta ASAS20 com secuquinumabe 150mg foi atingida rapidamente, na semana 1 de tratamento, com significância clínica e estatística em comparação ao placebo (p<0,05). Esta resposta foi sustentada até a semana 16, conforme Figura 4.



* p<0,05, não ajustado. ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*.
Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Figura 4. MEASURE 2: resposta ASAS20 na semana 16 com secuquinumabe 150mg.

➤ **Proporção de pacientes que atingiram ASAS20 no seguimento de longo prazo: semana 52 [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

Com o objetivo de avaliar a eficácia de secuquinumabe 150mg a longo prazo, em relação a resposta ASAS20, os pacientes foram monitorados até a semana 104. As avaliações ocorreram na semana 52 e na semana 104.

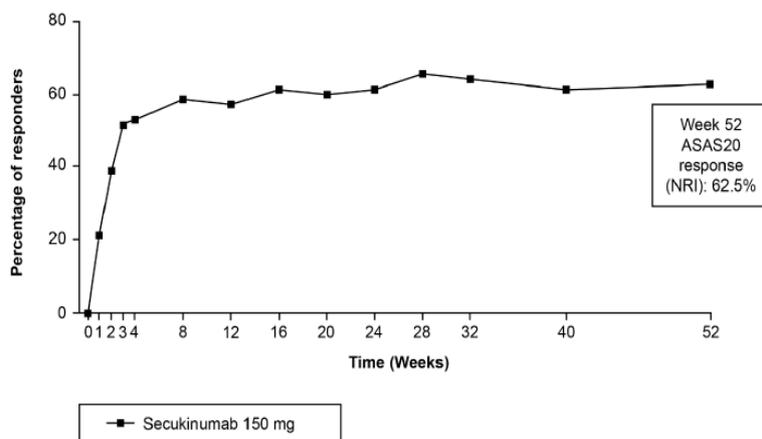
A proporção de pacientes com secuquinumabe 150mg que atingiu o ASAS20 na semana 52, na análise estatística com dados observados, foi de 73,7%; quando os dados faltantes (*missing data*) foram computados como não-respondedores, a proporção de pacientes que atingiu o ASAS20 foi de 62,5%. Importante observar que as altas taxas de resposta ASAS20 observados com secuquinumabe na semana 16 foram consistentemente mantidos até a semana 52. A Tabela 6 mostra os resultados apresentados na semana 52 para secuquinumabe 150mg.

Tabela 6. MEASURE 2: resposta ASAS20 na semana 52 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	Dados observados	Dados imputados
Secuquinumabe 150mg; n/M (%)	45/61 (73,7%)	45/72 (62,5%)

ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; M = número de pacientes em cada grupo de tratamento; n=número de respondedores ASAS20 em cada grupo de tratamento. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

A Figura 5 apresenta a resposta ASAS20 até a semana 52, no cenário onde os dados faltantes foram imputados como não-respondedores.



ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*.
 Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Figura 5. MEASURE 2: resposta ASAS20 na semana 52. Dados faltantes imputados como não respondedores.

➤ **ASAS40 [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

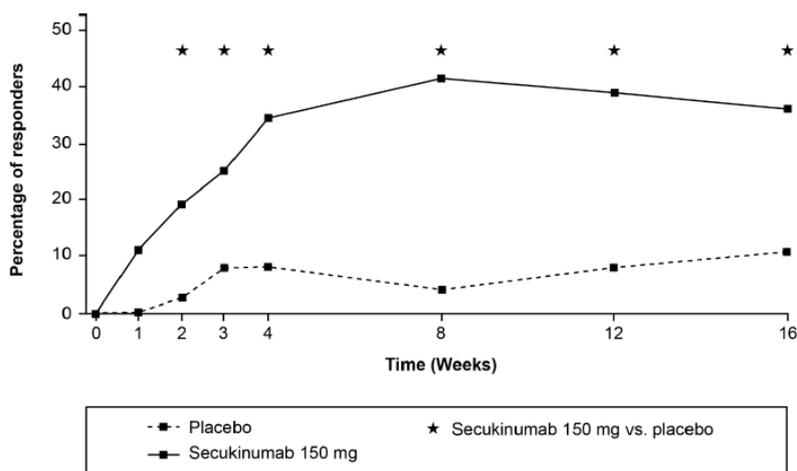
No MEASURE 2, secuquinumabe 150mg foi estatisticamente superior ao placebo na proporção de pacientes que atingiu a resposta ASAS40 na semana 16, conforme Tabela 7.

Tabela 7. MEASURE 2: resposta ASAS40 na semana 16 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	n/M (%)	p-value
Secuquinumabe 150mg	26/72 (36,1)	<0,001
Placebo	8/74 (10,8)	NA

ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; NA, não aplicável. M = número de pacientes em cada grupo de tratamento; n=número de respondedores ASAS40 em cada grupo de tratamento (dados faltantes foram computados como não-respondedores); * p<0,05. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Diferença estatisticamente significativa (p<0,05) já pode ser notada na semana 2, com um rápido início de ação de secuquinumabe 150mg observado na semana 1 (Figura 6). Além disso, a maior taxa de resposta foi sustentada até a semana 16 (p < 0,05).



* p<0,05, não ajustado. ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Figura 6. MEASURE 2: resposta ASAS40 na semana 16 com secuquinumabe 150mg.

➤ **Proporção de pacientes que atingiram ASAS40 no seguimento de longo prazo: semana 52 [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

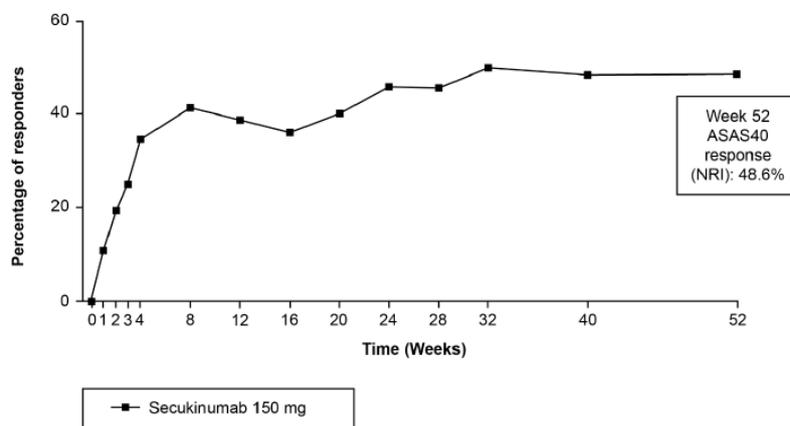
A Tabela 8 mostra os resultados apresentados na semana 52 para secuquinumabe 150mg e foram reportados como dados observados, isto é, usando todos os dados disponíveis dos pacientes no momento da avaliação, ou com imputação de dados como não-respondedores. A proporção de pacientes com secuquinumabe 150mg que atingiu o ASAS40 na semana 52 foi de 57,3%, quando avaliados os dados observados; quando os

dados faltantes (*missing data*) foram computados como não-respondedores, a proporção de pacientes que atingiu o ASAS40 foi de 48,6%. As taxas de resposta ASAS40 observados com secuquinumabe na semana 16 foram consistentemente mantidas até a semana 52 (Figura 7).

Tabela 8. MEASURE 2: resposta ASAS40 na semana 52 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	Dados observados	Dados imputados
Secuquinumabe 150mg; n/M (%)	35/61 (57,3%)	35/72 (48,6%)

ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; M = número de pacientes em cada grupo de tratamento; n=número de respondedores ASAS40 em cada grupo de tratamento. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.



ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*.
Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Figura 7. MEASURE 2: resposta ASAS40 na semana 52. Dados faltantes imputados como não respondedores.

➤ **BASDAI [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

A alteração média no escore BASDAI, do *baseline* na semana 16, foi estatisticamente superior no braço secuquinumabe 150mg comparado ao placebo (Tabela 9). A Tabela 10 apresenta a alteração média no escore BASDAI, do *baseline* até a semana 52.

Tabela 9. MEASURE 2: Alteração do escore BASDAI do *baseline* até a semana 16 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	n	Alteração média (EP)	p-value, ajustado
Secuquinumabe 150mg (N=72)	67	-2,19 (0,248)	<0,001*
Placebo (N=74)	64	-0,85 (0,252)	NA

BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. NA= não aplicável. EP= Erro Padrão. N= número de pacientes com medidas nas visitas do *baseline* e do pós-*baseline*. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Tabela 10. MEASURE 2: Alteração do escore BASDAI do *baseline* até a semana 52 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	Dados observados	Dados imputados
Secuquinumabe 150mg; alteração média do escore BASDAI do <i>baseline</i> até a semana 52 (desvio padrão)	-3.14 (2.11)	-2.85 (0.26)

BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

➤ **BASDAI 50 [NICE, 2016a]**

Secuquinumabe 150mg foi estatisticamente superior ao placebo (Tabela 11) no percentual de pacientes com resposta BASDAI 50 (uma redução de 50% no escore BASDAI) à semana 16.

Tabela 11. MEASURE 2: percentual de pacientes com resposta BASDAI 50 na semana 16. Dados faltantes imputados como não-respondedores.

Grupo de tratamento	n/M (%)	p-value, não ajustado
Secuquinumabe 150mg (N=72)	22/72 (30,6)	<0.01*
Placebo (N=74)	8/74 (10,8)	NA

BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. NA= não aplicável. M = número de pacientes em cada grupo de tratamento; n=número de respondedores BASDAI 50 (dados faltantes foram considerados como não resposta); *p<0,05. Fonte: NICE, 2016a.

➤ **Medidas de qualidade de vida relacionada à saúde: SF-36 e ASQoL [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

Na semana 16, secuquinumabe 150mg foi significativamente (p<0,001) melhor que o placebo com relação ao componente físico do SF-36 e também com relação aos escores do ASQoL (p<0,01). A alteração média desde o *baseline* foi maior que a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) para o componente físico do SF-36 (MDCI ≥2,5) e para o ASQoL (MDCI ≥ 1,8). A Tabela 12 apresenta a alteração média dos escores SF-36 e do ASQoL à semana 16 e a Tabela 13, a alteração média dos escores até a semana 52.

Tabela 12. MEASURE 2: Alteração média dos escores SF-36 e ASQoL, do *baseline* até a semana 16 com secuquinumabe 150mg.

Desfecho	Secuquinumabe 150mg	Placebo	p-value
Componente físico- SF-36; alteração média do escore do <i>baseline</i> até a semana 16 (desvio padrão)	6,06 (0,78)	1,92 (0,79)	P<0,001
ASQoL; alteração média do escore do <i>baseline</i> até a semana 16 (desvio padrão)	-4,00 (0,53)	-1,37 (0,53)	P<0,01

SF-36, *Medical Outcome Short Form Survey-36*; ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Tabela 13. MEASURE 2: Alteração média dos escores SF-36 e ASQoL, do *baseline* até a semana 52 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	Dados observados	Dados imputados
Secuquinumabe 150mg; alteração média do escore do componente físico- SF-36 do <i>baseline</i> até a semana 52 (desvio padrão)	7,99 (7,88)	6,82 (0,90)
Secuquinumabe 150mg; alteração média do escore ASQoL do <i>baseline</i> até a semana 52 (desvio padrão)	-5,23 (4,53)	-4.80 (0.58)

SF-36, *Medical Outcome Short Form Survey-36*; ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

➤ **Resumo dos resultados de eficácia do MEASURE 2**

Secuquinumabe 150mg foi superior ao placebo no desfecho primário e na quase totalidade dos desfechos secundários, não havendo diferença estatística apenas na remissão parcial pelo ASAS, na semana 16. Além disso, secuquinumabe 150mg demonstrou eficácia sustentada em todos os desfechos evidenciando os benefícios a longo prazo com esta opção terapêutica.

Com relação ao desfecho primário, 61,1% dos pacientes em uso de secuquinumabe 150mg atingiram a resposta ASAS20 à semana 16 em comparação com apenas 28,4% dos pacientes com placebo (p<0,0001). Além disso, as altas taxas de resposta foram sustentadas a longo prazo. Resultados similares foram obtidos com secuquinumabe 150mg para outros desfechos, incluindo um desfecho mais restritivo e clinicamente relevante (ASAS40) na semana 16 (secuquinumabe 150mg: 36,1%; placebo: 10,8%, p<0,001) bem como uma medida bem estabelecida para a verificação da atividade da doença (BASDAI 50) na semana 16 (secuquinumabe 150mg: 30,6%; placebo: 10,8%; p<0,01). Adicionalmente, a medida de qualidade de vida AsQoL indicou que secuquinumabe 150mg proporcionou significativas

melhoras na qualidade de vida dos pacientes com espondilite anquilosante (alteração média -4,00 vs. -1,37 no grupo placebo, $p=0,001$).

Portanto, os resultados do MEASURE 2 demonstram os benefícios clínicos de secuquinumabe com respeito a eficácia e a qualidade de vida em pacientes com EA ativa, apesar de tratamento prévio com AINEs, MMCD-s ou anti-TNFs, e que estes benefícios são sustentados a longo prazo.

5.4.2 MEASURE 1

➤ **ASAS20 [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

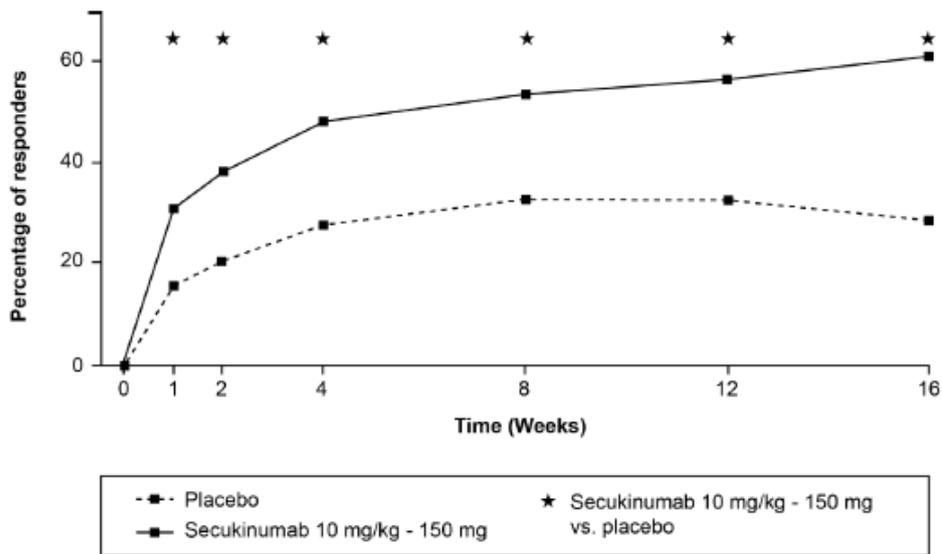
No MEASURE 1, **secuquinumabe 150mg** foi estatisticamente superior ao placebo na proporção de pacientes que atingiram a resposta ASAS20 na semana 16, reforçando a eficácia de secuquinumabe 150mg demonstrada no estudo MEASURE 2, conforme Tabela 14.

Tabela 14. MEASURE 1: resposta ASAS20 na semana 16 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	n/M (%)	Comparador	OR	IC 95%	p-value
Secuquinumabe 150mg	76/125(60,8)	Placebo	3,89	(2,28 – 6,65)	<0,0001*
Placebo	35/122(28,7)	NA	NA	NA	NA

ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; NA, não aplicável. M = número de pacientes em cada grupo de tratamento; n=número de respondedores ASAS20 em cada grupo de tratamento (dados faltantes foram computados como não-respondedores); * $p<0,05$, não ajustado. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Taxas de resposta ASAS20 mais elevadas e sustentadas com secuquinumabe 150mg em comparação ao placebo foram observadas em todos os momentos, desde a semana 1 até a semana 16, com rápido início de ação na semana 1, conforme mostrado na Figura 8.



* p<0,05, não ajustado. ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*.
 Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Figura 8. MEASURE 1: resposta ASAS20 na semana 16 com secuquinumabe 150mg.

➤ **Proporção de pacientes que atingiram ASAS20 no seguimento de longo prazo: semana 52 [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

Com o objetivo de avaliar a eficácia de secuquinumabe 150mg a longo prazo, em relação a resposta ASAS20, os pacientes foram monitorados até a semana 104. As avaliações ocorreram na semana 52. A Tabela 15 mostra os resultados apresentados à semana 52 para secuquinumabe 150mg. A proporção de pacientes com secuquinumabe 150mg que atingiu o ASAS20 na semana 52 foi de 76,7%, quando analisados os dados observados; quando os dados faltantes (*missing data*) foram computados como não-respondedores, a proporção de pacientes que atingiu o ASAS20 foi de 63,2%.

Tabela 15. MEASURE 1: resposta ASAS20 na semana 52 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	Dados observados	Dados imputados
Secuquinumabe 150mg; n/M (%)	79/103 (76,7%)	79/125 (63,2%)

ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; M = número de pacientes em cada grupo de tratamento; n=número de respondedores ASAS20 em cada grupo de tratamento. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

➤ **ASAS40 [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

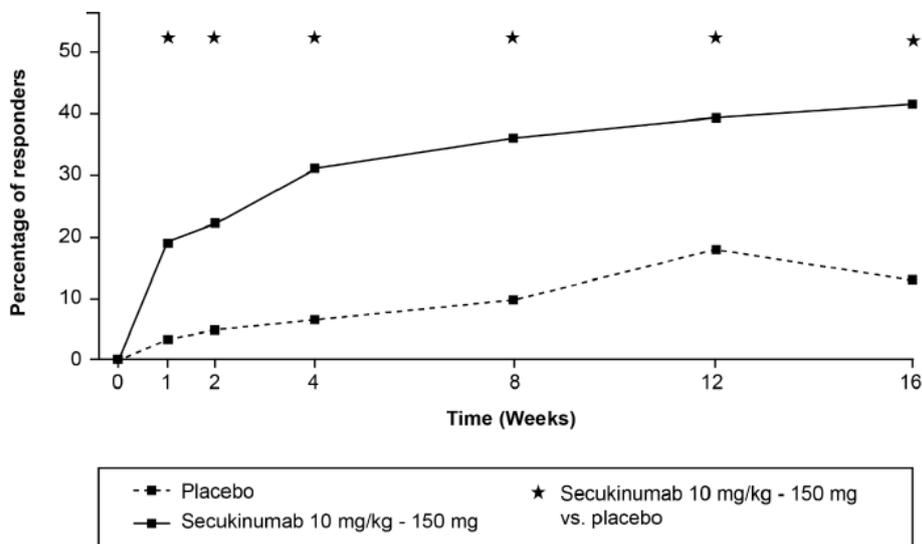
No MEASURE 1, secuquinumabe 150mg foi estatisticamente superior ao placebo na proporção de pacientes que atingiu a resposta ASAS40 na semana 16, conforme Tabela 16.

Tabela 16. MEASURE 1: resposta ASAS40 na semana 16 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	n/M (%)	p-value
Secuquinumabe 150mg	52/125 (41,6)	<0,0001*
Placebo	16/122 (13,1)	NA

ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; NA, não aplicável. M = número de pacientes em cada grupo de tratamento; n=número de respondedores ASAS40 em cada grupo de tratamento (dados faltantes foram computados como não-respondedores); * p<0,05. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Além disso, a superioridade de secuquinumabe vs. placebo no que se refere a resposta ASAS40 foi verificada em todos os momentos até a semana 16, com rápido início de ação na semana 1 (Figura 9).



* p<0,05, não ajustado. ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*.
Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Figura 9. MEASURE 1: resposta ASAS40 na semana 16 com secuquinumabe.

➤ **Proporção de pacientes que atingiram ASAS40 no seguimento de longo prazo: semana 52 [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

A Tabela 17 mostra os resultados apresentados à semana 52 para secuquinumabe 150mg. A proporção de pacientes com secuquinumabe 150mg que atingiu o ASAS40 na semana 52 foi de 62,1%, quando avaliados os dados observados; quando os dados faltantes (*missing data*) foram computados como não-respondedores, a proporção de pacientes que atingiu o ASAS40 foi de 51,2%. As taxas de resposta ASAS40 observados com secuquinumabe 150mg na semana 16 foram consistentemente mantidas até a semana 52.

Tabela 17. MEASURE 1: resposta ASAS40 na semana 52 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	Dados observados	Dados imputados
Secuquinumabe 150mg; n/M (%)	64/103 (62,1%)	64/125 (51,2%)

ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; M = número de pacientes em cada grupo de tratamento; n=número de respondedores ASAS40 em cada grupo de tratamento. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

➤ **BASDAI [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

A alteração média no escore BASDAI, do *baseline* até a semana 16, foi estatisticamente superior no braço secuquinumabe 150mg comparado ao placebo, conforme Tabela 18. A Tabela 19 apresenta a alteração média no escore BASDAI, do *baseline* até a semana 52 com secuquinumabe 150mg.

Tabela 18. MEASURE 1: Alteração do escore BASDAI do *baseline* até a semana 16 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	n	Alteração média (EP)	p-value, ajustado
Secuquinumabe 150mg (N=72)	67	-2,32 (0,172)	<0,000*
Placebo (N=74)	64	-0,59 (0,180)	NA

BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. NA= não aplicável. EP= Erro Padrão. N = número de pacientes com medidas nas visitas do *baseline* e do pós-*baseline*. *p<0,05. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Tabela 19. MEASURE 1: Alteração do escore BASDAI do *baseline* até a semana 52 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	Dados observados	Dados imputados
Secuquinumabe 150mg; alteração média do escore BASDAI do <i>baseline</i> até a semana 52 (desvio padrão)	-3.19 (2.25)	-2.79 (0.18)

BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

➤ **Medidas de qualidade de vida relacionada à saúde: SF-36 e ASQoL [Baeten et al., 2015; NICE, 2016a]**

Na semana 16, secuquinumabe 150mg foi significativamente ($p < 0,001$) melhor que o placebo com relação ao componente físico do SF-36 e também com relação aos escores do ASQoL ($p < 0,01$). A alteração média desde o *baseline* foi maior que a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) para o componente físico do SF-36 (MDCI $\geq 2,5$) e para o ASQoL (MDCI $\geq 1,8$), reforçando os resultados encontrados no MEASURE 2. As Tabelas 20 e 21 apresentam os resultados escores SF-36 e do ASQoL nas semanas 16 e 52, respectivamente.

Tabela 20. MEASURE 1: Alteração média dos escores SF-36 e ASQoL, do *baseline* até a semana 16 com secuquinumabe 150mg.

Desfecho	Secuquinumabe 150mg	Placebo	<i>p-value</i>
Componente físico- SF-36; alteração média do escore do <i>baseline</i> até a semana 16 (desvio padrão)	5,57 (0,59)	0,96 (0,61)	$P < 0,001$
ASQoL; alteração média do escore do <i>baseline</i> até a semana 16 (desvio padrão)	-3,58 (0,53)	-1,04 (0,44)	$P < 0,01$

SF-36, *Medical Outcome Short Form Survey-36*; ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

Tabela 21. MEASURE 1: Alteração média dos escores SF-36 e ASQoL, do *baseline* até a semana 52 com secuquinumabe 150mg.

Grupo de tratamento	Dados observados	Dados imputados
Secuquinumabe 150mg; alteração média do escore do componente físico- SF-36 do <i>baseline</i> até a semana 52 (desvio padrão)	7,53 (7,28)	6,65 (0,62)
Secuquinumabe 150mg; alteração média do escore ASQoL do <i>baseline</i> até a semana 52 (desvio padrão)	-4,68 (5,04)	-4,35 (0,42)

SF-36, *Medical Outcome Short Form Survey-36*; ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*. Fonte: Baeten et al., 2015; NICE, 2016a.

➤ **Desfechos radiográficos [NICE, 2016a]**

– ***mSASSS (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score)***

Raio-X da coluna cervical, torácica e lombar foram realizados no *baseline* e na semana 104. A alteração média \pm desvio padrão no grupo de secuquinumabe 150mg foi de $0,30 \pm 1,93$. Nenhuma progressão radiográfica (definida como alteração no $mSASSS \leq 0$) foi observada em aproximadamente 80% dos pacientes randomizados para secuquinumabe no *baseline* (Figura 10). A mudança média do *mSASSS* na semana 104 foi maior em pacientes do sexo masculino, com sindesmófitos e com hsPCR

elevada (> 5 mg / L) no início do estudo. Além disso, é digno de nota que, a maioria dos pacientes sem sindesmófitos na linha de base permaneceram livres de sindesmófitos na Semana 104. Estes dados também estão publicados na forma de resumos apresentados em congresso [Baraliakos et al., 2015; Braun et al., 2016a].

Recentemente (dezembro de 2016), após a realização desta revisão sistemática, estes dados foram publicados *online*, sendo confirmados os dados descritos [Braun et al., 2016b].

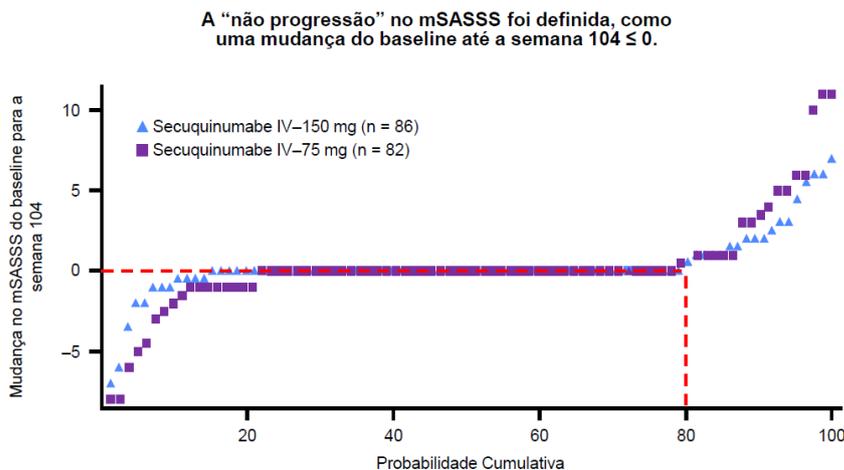


Figura 10. Progressão radiográfica (alteração no mSASSS do *baseline* até a semana 104). Modificado de Braun et al. (2016a).

– ***Inibição da inflamação na ressonância magnética (MRI)***

MRI da coluna vertebral e articulações sacroilíacas foram realizadas na semana 16, em 1 ano e em 2 anos num grupo de pacientes virgens de tratamento com anti-TNF para se avaliar os sinais de inflamação, que foram apresentados como alteração em relação ao *baseline* na pontuação *Berlin SI-joint edema score* para as articulações sacroilíacas e nas pontuações *ASspiMRI-a* e *Berlim spine score* para a coluna vertebral. Na semana 16, a redução do *baseline* para todos os 3 escores de ressonância magnética foram numericamente superiores no grupo secuquinumabe 150mg em comparação ao placebo e, para o *Berlin SI-joint edema score*, a redução do *baseline* com o secuquinumabe 150mg foi estatisticamente superior ao placebo ($p < 0,01$).

➤ **Resumo dos resultados de eficácia do MEASURE 1**

Complementando os dados do estudo MEASURE 2, e em linha com seus resultados, na semana 16, secuquinumabe 150mg foi superior ao placebo para todos os desfechos primário e secundários, inclusive remissão parcial pelo critério ASAS, e apresentou respostas sustentadas a longo prazo.

No MEASURE 1, 60,8% dos pacientes que receberam secuquinumabe 150mg atingiram a resposta ASAS20 na semana 16 em comparação com 28,7% dos pacientes que receberam placebo ($p < 0.0001$). Além disso, as altas taxas de resposta foram sustentadas a longo prazo. Resultados similares com o uso de secuquinumabe foram observadas no estudo MEASURE 2.

Na semana 16, 41,6% dos pacientes tratados com secuquinumabe 150mg atingiram o desfecho mais restritivo, isto é, a resposta ASAS40, em comparação a 13,1% no grupo placebo ($p < 0,001$). Adicionalmente, a medida de qualidade de vida AsQoL indicou que secuquinumabe 150mg proporcionou significativas melhoras na qualidade de vida dos pacientes com espondilite anquilosante (alteração média -3,58 vs. -1,04 no grupo placebo, $p = 0,01$).

O MEASURE 1 também proporcionou resultados de desfechos radiográficos, evidenciando a eficácia de secuquinumabe num importante aspecto da doença. Neste estudo, nenhuma progressão radiográfica (alteração no mSASSS ≤ 0) foi observada em aproximadamente 80% dos pacientes randomizados para secuquinumabe no *baseline*.

Por fim, os resultados do MEASURE 1 são consistentes com os achados do MEASURE 2, enfatizando a eficácia clínica do tratamento com secuquinumabe 150mg em pacientes com EA ativa, apesar do tratamento prévio com AINE, MMCD-s e/ou anti-TNF, quando esta foi avaliada por uma série de medidas de desfechos, demonstrando benefícios sustentados a longo prazo.

5.5 Análises pré-especificadas de subgrupos

Análises de subgrupos foram pré-especificadas (pacientes com ou sem uso prévio de anti-TNFs) tanto para o MEASURE 2 quanto para o MEASURE 1. Sieper et al. (2016) publicaram as análises de subgrupo do estudo MEASURE 2 [Sieper et al., 2016]. Dados adicionais foram encontrados na publicação do NICE [NICE, 2016a].

5.5.1 MEASURE 2

Eficácia de secuquinumabe em pacientes sem uso prévio de anti-TNFs (anti-TNF-naive) e em pacientes com história de resposta inadequada ou intolerância aos anti-TNFs (anti-TNF-IR) [Sieper et al., 2016].

Nesta análise, 219 pacientes foram randomizados para o tratamento subcutâneo com secuquinumabe 150mg (n=72), secuquinumabe 75mg (n=73) ou placebo (n=74). Deste total, 61,2% eram anti-TNF-naive e 38,8%, anti-TNF-IR. Na semana 16, 200 (91,3%) pacientes permaneceram no estudo e 181 (82,6%) completaram as 52 semanas de tratamento. Na semana 16, uma proporção maior e estatisticamente significativa de pacientes tratados com secuquinumabe 150mg atingiu a resposta ASAS20 e ASAS40 nos dois subgrupos (anti-TNF-naive e anti-TNF-IR) em comparação ao placebo. As respostas foram sustentadas até a semana 52 (Tabelas 22 e 23).

Tabela 22. MEASURE 2: porcentagem de respondedores ASAS20 e ASAS40 na semana 16, comparada ao placebo, em pacientes anti-TNF-naive e anti-TNF-IR.

RESPOSTA	Anti-TNF-naive			Anti-TNF-IR		
	SEC 150mg (N=44)	PBO (N=45)	p, não ajustado	SEC 150mg (N=28)	PBO (N=29)	p, não ajustado
ASAS20	68.2	31.1	p<0.001	50.0	24.1	p<0.05
ASAS40	43.2	17.8	p<0.05	25.0	0	p<0.01

N= número de respondedores ASAS20 em cada grupo de tratamento (dados faltantes foram considerados como não-respondedores); ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; SEC, secuquinumabe; PBO, placebo. Fonte: Sieper et al., 2016.

Tabela 23. MEASURE 2: porcentagem de respondedores ASAS20 e ASAS40 na semana 52, em pacientes anti-TNF-naive e anti-TNF-IR.

RESPOSTA	Anti-TNF-naive		Anti-TNF-IR	
	secuquinumabe 150mg			
	Dados faltantes imputados como não-respondedores (N=44)	Dados observados (N=39)	Dados faltantes imputados como não-respondedores (N=28)	Dados observados (N=22)
ASAS20	72.7	82.1	46.4	59.1
ASAS40	56.8	64.1	35.7	45.5

N= Número de pacientes em cada grupo de tratamento; ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; Fonte: Sieper et al., 2016.

Na semana 16, secuquinumabe 150mg também atingiu melhores resultados vs. placebo para resposta ASAS 5/6, proteína-C reativa de alta sensibilidade, escores do componente físico do SF-36 em ambos os subgrupos de pacientes (anti-TNF-naive e anti-TNF-IR) e nos escores do AsQoL e BASDAI no subgrupo de pacientes anti-TNF-naive ($p < 0,05$ para todos os desfechos em comparação ao placebo). Também houve melhora numérica com relação à remissão parcial ASAS com secuquinumabe 150mg, porém sem significância estatística vs. o placebo. Em geral, as respostas foram melhores no subgrupo anti-TNF-naive que no subgrupo anti-TNF-IR. É importante salientar que as melhoras observadas na semana 16 foram mantidas ou continuaram a melhorar até a semana 52 em ambos os subgrupos de pacientes.

5.6 Meta-análise em rede (NMA)

[NICE, 2016a]

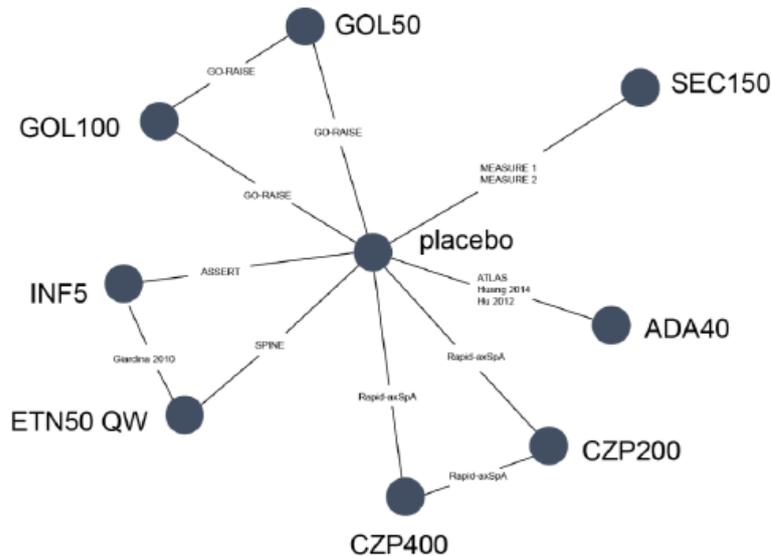
Na ausência de estudos *head-to-head* com os biológicos indicados para o tratamento de pacientes com EA ativa, uma meta-análise em rede (*mixed treatment comparison*) foi realizada para estimar indiretamente a eficácia relativa de secuquinumabe em comparação a outros agentes biológicos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e certolizumabe pegol).

➤ **Metodologia**

Nesta meta-análise bayesiana, os modelos de efeitos fixos (FE) e de efeitos aleatórios (RE) foram considerados. Posteriormente, o modelo de efeitos fixos foi selecionado como sendo o mais adequado, baseado no Critério de Desvio-Informação (DIC), inviabilidade de modelos RE para algumas redes e pelo fato de não existir nenhuma evidência forte de heterogeneidade das características basais da população entre os estudos incluídos. A população considerada foi uma população mista constituída por pacientes virgens de tratamento com biológicos (anti-TNF-naive) e por pacientes que já tinham feito uso prévio destes agentes (anti-TNF-IR). Uma análise de subgrupo apenas para a população de pacientes virgens de tratamento também foi conduzida. Não foi conduzida análise para o subgrupo de pacientes que já haviam feito uso prévio de agentes biológicos devido à falta de dados dos comparadores nesta população. O detalhamento metodológico desta meta-análise em rede pode ser

encontrado na publicação do NICE (NICE, 2016a) e também o relatório completo anexo a este documento (Anexo 5).

A Figura 11 mostra o diagrama em rede dos tratamentos incluídos na meta-análise.



Abreviações:

ADA40, adalimumabe 40 mg;
 CYP200, certolizumabe pegol 200 mg; CYP400, certolizumabe pegol 400 mg; ETN50QW, etanercepte 50 mg;
 GOL50, golimumabe 50 mg;
 GOL100, golimumabe 100 mg;
 INF5, infliximabe 5 mg/kg;
 SEC150, secuquinumabe 150mg.

Figura 11. Diagrama em rede dos tratamentos incluídos na meta-análise.

Apesar de algum potencial de viés, os estudos escolhidos foram considerados de qualidade suficiente para inclusão na NMA. Os 10 estudos incluídos estão apresentados na Tabela 24. No caso base, os desfechos de eficácia foram avaliados na semana 12-16 com base nas respostas ASAS20 e ASAS40 e nos escores BASDAI e BASFI (Tabela 25).

Tabela 24. Estudos incluídos na meta-análise em rede.

ESTUDO	ADA 40	CZP 200	CZP 400	ETN 50	INF 5	GOL 50	GOL 100	SEC 150	PBO
ASSERT (van der Heijde et al., 2005)					x				x
ATLAS (van der Heijde et al., 2006) Giardina et al. (2010)	x								x
GO-RAISE (Inman et al., 2008) Hu et al. (2012)				x	x				x
Huang et al. (2014)	x					x	x		x
MEASURE 1 (Baeten et al., 2015)								x	x
MEASURE 2 (Baeten et al., 2015)								x	x
RAPID-axSpA (Landewe et al. (2014)		x	x						x
SPINE (Dougados et al.,2011)				x					x

ADA40, adalimumabe 40 mg; CZP200, certolizumabe pegol 200 mg; CZP400, certolizumabe pegol 400 mg; ETN50, etanercepte 50 mg; GOL50, golimumabe 50 mg; GOL100, golimumabe 100 mg; INF5, infliximabe 5 mg/kg; SEC150, secuquinumabe 150mg.

Tabela 25. Estudos incluídos na meta-análise em rede.

ESTUDO	ASAS20	ASAS40	BASDAI 50	BASDAI	BASFI
ASSERT (van der Heijde et al., 2005)	12	12	-	-	-
ATLAS (van der Heijde et al., 2006)	12	12	12	12	12
Giardina et al. (2010)	12	12	-	12	12
GO-RAISE (Inman et al., 2008)	12,14,16	14	14	12,14,16	12,14,16
Hu et al. (2012)	-	-		12	12
Huang et al. (2014)	12	12	12	12	12
MEASURE 1 (Baeten et al., 2015)	12,16	12,16	12,16	12,16	12,16
MEASURE 2 (Baeten et al., 2015)	12,16	12,16	12,16	12,16	12,16
RAPID-axSpA (Landewe et al. (2014)	12	12	12	12	12
SPINE (Dougados et al.,2011)	12	12	12	12	12

Os números indicam a semana na qual os dados foram coletados. ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*.

➤ **Resultados**

Os resultados gerais e a conclusão desta meta-análise estão descritos no relatório referente a avaliação de secuquinumabe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa publicado pelo NICE [NICE, 2016a]. Além disso, resultados principais desta meta-análise foram publicados como pôster no Congresso da EULAR (*European League Against Rheumatism*) de 2016, ocorrido em Londres entre 8 e 11 de junho [Baeten et al., 2016]. **Adicionalmente, o relatório completo desta meta-análise está anexo a este documento (Anexo 5). No entanto, solicitamos que este relatório seja tratado como confidencial até que esta meta-análise esteja integralmente publicada em periódico científico.**

Respostas ASAS20 e ASAS40

Na análise da população geral (pacientes anti-TNF-naive e anti-TNF-IR), secuquinumabe teve resposta ASAS20 (53% [43-63]) similar ao adalimumabe, certolizumabe pegol 200/400 mg, etanercepte e golimumabe.

Secuquinumabe foi similar ao adalimumabe, certolizumabe pegol 200/400 mg, etanercepte e golimumabe e infliximabe para a resposta ASAS40 (39% [29-51]),

Na população anti-TNF-naive, a resposta ASAS20 (58% [46-68]) e ASAS40 (42% [31-55]) para secuquinumabe foi similar às respostas para adalimumabe, etanercepte 50 mg, golimumabe 50/100 mg e infliximabe.

Importante ressaltar, que os dados de infliximabe foram extraídos de um estudo aberto que não tinha braço placebo e que utilizou, para a imputação de dados faltantes, a abordagem com base na observação mais recente (LOCF- *Last Observation Carried Forward*), o que tem potencial para viés em favor do tratamento.

Escore BASDAI – alteração do baseline

Comparado ao placebo, houve alterações médias estatisticamente significativas nos escores BASDAI do *baseline* com secuquinumabe 150mg na população total (RR, -1,41; IC95%: -1,81-1,00) e na população virgem de tratamento com biológico (RR, -1,19; IC95%: -1,73-0,64). Secuquinumabe demonstrou superioridade estatisticamente significativa em relação ao adalimumabe, etanercepte e certolizumabe para a melhora em relação ao *baseline* no BASDAI, na população geral (pacientes anti-TNF-naive e anti-TNF-IR). Nesta população mista, houve uma maior alteração estatisticamente

significativa no escore BASDAI do *baseline* com infliximabe 5mg/kg do que com secuquinumabe 150mg; o que deve ser interpretado com cautela pelos motivos mencionados acima.

➤ **Conclusão**

Secuquinumabe demonstrou ter eficácia significativamente superior ao placebo em todos os desfechos avaliados e respostas ASAS20 e ASAS40 semelhantes aos outros biológicos. Na população geral, houve superioridade estatisticamente significativa em relação ao adalimumabe, etanercepte e certolizumabe para a melhora em relação ao *baseline* no BASDAI. Houve uma maior alteração estatisticamente significativa no escore BASDAI do *baseline* com infliximabe 5mg/kg do que com secuquinumabe 150mg.

5.7 Segurança e tolerabilidade

Os dois estudos clínicos controlados e randomizados de secuquinumabe em EA (MEASURE 2 e MEASURE 1) foram desenhados para investigar os desfechos segurança e tolerabilidade geral vs. placebo como um dos objetivos secundários. Foram avaliados sinais vitais, exames laboratoriais e eventos adversos. Um resumo dos eventos adversos ocorridos no período de tratamento total do MEASURE 2 e MEASURE 1, são apresentados a seguir.

5.7.1 MEASURE 2

[Baeten et al, 2015]

Os eventos adversos ocorridos até a semana 16 no MEASURE 2 estão resumidos na Tabela 26. Os eventos adversos que ocorreram no período total de avaliação (mínimo de 52 semanas de avaliação para o último paciente incluído) estão resumidos na tabela 27.

Pacientes que receberam tratamento com secuquinumabe tanto na dose de 150mg (dose aprovada) quanto na dose de 75mg estão incluídos no grupo “qualquer dose de secuquinumabe” (n=145). A ocorrência geral de eventos adversos até a semana 16 no grupo secuquinumabe 150mg (65%) foi comparável ao placebo (64%). A incidência de infecções foi maior com qualquer dose de secuquinumabe em comparação ao placebo (32% vs. 27%). A maioria dos eventos adversos relatados até a

semana 16 foram de gravidade leve a moderada. Os eventos adversos graves no grupo secuquinumabe 150mg foram relatados por 4 pacientes (6%) e por 3 pacientes (4%) no grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns com secuquinumabe em qualquer dose foram nasofaringite, cefaleia, influenza, dor em orofaringe e infecções do trato respiratório alto. Uma morte foi relatada no período até a semana 16, que ocorreu no grupo secuquinumabe 75mg devido à distúrbio cardíaco e não foi considerada, pelo investigador, ser relacionada ao tratamento. Durante o período total de avaliação, a incidência de eventos adversos ajustada pela exposição à secuquinumabe 150mg (período total do tratamento) e placebo (até a semana 16) foi de 214,1 e 443,2 por 100 pacientes-ano, respectivamente; e a taxa de eventos adversos graves foi de 6,6 e 14,0 por 100 pacientes-ano, respectivamente no grupo secuquinumabe 150mg e no placebo.

Tabela 26. MEASURE 2: Ocorrência de eventos adversos até a semana 16.

	Secuquinumabe 150mg (N=72) n (%)	Qualquer dose de secuquinumabe (N=145) n (%)	Placebo (N=74) n (%)
Pacientes com algum EA	47(65)	89 (61)	47 (64)
Morte	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Eventos adversos graves não fatais	4 (6)	8 (6)	3 (4)
Descontinuou o estudo devido a algum EA	5 (7)	7 (5)	4 (55)
Infecção ou infestação	24 (33)	46 (32)	20 (27)
<i>Eventos adversos comuns (>2% em qualquer grupo com secuquinumabe)</i>			
Nasofaringite	8 (11)	14 (10)	3 (4)
Dor de cabeça	3 (4)	6 (4)	6 (8)
Influenza	3 (4)	6 (4)	0 (0)
Dor orofaríngea	2 (3)	5 (3)	2 (3)
Infecções do trato respiratório superior	1 (1)	5 (3)	2 (3)
Infecções virais	3 (4)	5 (3)	2 (3)
Dislipidemia	1 (1)	2 (1)	1 (1)
Náusea	3 (4)	4 (3)	3 (4)
Diarreia	2 (3)	3 (2)	1 (1)

EA, Evento adverso. Fonte: Baeten et al, 2015. *Supplementary Appendix*.

Tabela 27. MEASURE 2: Ocorrência de eventos adversos durante todo período de avaliação.

	Secuquinumabe 150mg (N=106)	Qualquer dose de secuquinumabe (N=211)	Placebo (N=74)
<i>Número de pacientes com evento (no. de casos por 100 pacientes-ano)</i>			
Pacientes com qualquer EA	87 (214,1)	175 (212,9)	47 (443,2)
Morte*	0	1	0
Eventos adversos graves não-fatais	8 (6,6)	17 (7,1)	3 (14,0)
Descontinuou o estudo devido a algum EA*	6	9	4
Infecção ou infestação	49 (60,5)	111 (73,7)	20 (111,8)
<i>Eventos adversos comuns (incidência > 5 por 100 pacientes-ano)</i>			
Nasofaringite	15 (13,6)	35 (16,3)	3 (14,0)
Dor de cabeça	8 (6,9)	14 (6,0)	6 (29,5)
Hipertensão	8 (6,8)	12 (5,1)	0 (0)
Diarreia	8 (6,7)	14 (5,9)	1 (4,7)
Infecções do trato respiratório superior	7 (5,9)	17 (7,3)	2 (9,3)
Influenza	6 (5,0)	12 (5,1)	0 (0)
Dor orofaríngea	3 (2,5)	7 (2,9)	2 (9,3)
Dislipidemia	1 (0,8)	3 (1,2)	1 (4,7)
<i>Eventos adversos de especial interesse</i>			
Infecções por Candida	1 (0,8)	3 (1,2)	0
Doença de Crohn	1 (0,8)	2 (0,8)	0
Eventos cardiovasculares maiores			
Neutropenia (Graus 3 e 4)	1 (0,8)	1 (0,4)	0

EA, evento adverso. *Incidência ajustada pela exposição não calculada para óbitos ou descontinuação. Fonte: Baeten et al, 2015. *Supplementary Appendix*.

5.7.2 MEASURE 1

[Baeten et al, 2015; NICE, 2016a]

Os eventos adversos ocorridos até a semana 16 no MEASURE 1 foram comparados ao grupo placebo e estão resumidos na Tabela 28. Os eventos adversos que ocorreram no período total de avaliação (mínimo de 52 semanas de avaliação para o último paciente incluído) estão resumidos na tabela 29.

Pacientes que receberam tratamento com secuquinumabe tanto na dose de 150mg (dose aprovada) quanto na dose de 75mg estão incluídos no grupo “qualquer dose de secuquinumabe” (n=249). A maioria dos eventos adversos relatados até a semana 16 foram de gravidade leve a moderada.

Uma morte ocorreu no grupo placebo durante a semana 16 em um paciente que sofria de depressão e cometeu suicídio. Adicionalmente, uma outra morte ocorreu após o fechamento da base de dados do estudo (*data lock*) na semana 52 e foi devida a insuficiência respiratória secundária a fibrose pulmonar e insuficiência cardíaca; seguindo aproximadamente 2 anos com tratamento ativo. A incidência de infecções

foi maior com qualquer dose de secuquinumabe em comparação ao placebo (30% vs. 12%). Nasofaringite, dor de cabeça, dislipidemia, náusea e leucopenia foram os eventos adversos mais comumente relatados.

Os eventos adversos graves no grupo secuquinumabe 150mg foram relatados por 3 pacientes (2%) e por 5 pacientes (4%) no grupo placebo.

Durante o período total de avaliação a incidência de eventos adversos ajustada pela exposição à secuquinumabe 150mg (período total do tratamento) e placebo (até a semana 16) foi de 240 e 319,6 por 100 pacientes-ano, respectivamente; e a taxa de eventos adversos graves foi de 8 e 12,1 por 100 pacientes-ano, respectivamente no grupo secuquinumabe 150mg e no placebo.

Tabela 28. MEASURE 1: Ocorrência de eventos adversos até a semana 16.

	Secuquinumabe 150mg (N=125), n (%)	Qualquer dose de secuquinumabe (N=249), n (%)	Placebo (N=122), n (%)
Qualquer evento adverso (EA)	87 (70)	170 (68)	68 (56)
Morte	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Eventos adversos sérios não-fatais	3 (2)	5 (2)	5 (4)
Descontinuou o estudo devido a algum EA	1 (0,8)	3 (1)	5 (4)
Infecção ou infestação	43 (34)	75 (30)	15 (12)
<i>Eventos adversos comuns (>2% em qualquer grupo com secuquinumabe)</i>			
Nasofaringite	17 (14)	30 (12,0)	9 (7)
Dislipidemia	9 (7)	24 (10)	6 (5)
Dor de cabeça	14 (11)	20 (8,0)	7 (6)
Náusea	6 (5)	11 (4)	2 (2)
Leucopenia	4 (3)	10 (4,0)	1 (0,8)
Dor orofaríngea	6 (5)	10 (4,0)	6 (5)
Diarreia	4 (3)	9 (4)	6 (5)
Ulceração na boca	5 (4,0)	9 (4)	3 (2)
Dor abdominal alta	3 (2)	8 (3)	0 (0)
Infecção do trato respiratório alto	1 (0,8)	5 (2,0)	2 (1,6)
Influenza	2 (2)	2 (<1)	1 (<1)

EA, Evento adverso. Fonte: Baeten et al., 2015. *Supplementary Appendix*.

Tabela 29. MEASURE 1: Ocorrência de eventos adversos durante todo período de avaliação.

	Secuquinumabe 150mg (N=181)	Qualquer dose de secuquinumabe (N=360)	Placebo (N=122)
<i>Número de pacientes com evento (no. de casos por 100 pacientes-ano)</i>			
Pacientes com qualquer EA	154 (240,0)	291 (203,2)	71 (319,6)
Morte	0	0	1
Eventos adversos graves não-fatais	17 (8,0)	35 (8,3)	5 (12,1)
Descontinuou o estudo devido a algum EA	9	15	7
Infecção ou infestação	99 (73,5)	187 (66,1)	16 (41,5)
<i>Eventos adversos comuns (incidência > 5 por 100 pacientes-ano)</i>			
Nasofaringite	41 (21,9)	72 (18,8)	9 (22,5)
Dor de cabeça	21 (10,6)	39 (9,6)	7 (17,4)
Diarreia	18 (8,5)	39 (9,4)	7 (17,4)
Infecções do trato respiratório superior	15 (7,1)	35 (8,4)	2 (4,8)
Faringite	15 (7,0)	25 (5,8)	1 (2,4)
Dor orofaríngea	14 (6,6)	27 (6,4)	6 (14,8)
Influenza	13 (6,1)	21 (4,8)	2 (4,8)
Dislipidemia	11 (5,3)	28 (6,8)	6 (15,0)
Hipertensão	6 (2,8)	14 (3,0)	0 (0,0)
<i>Eventos adversos de especial interesse</i>			
Infecções por Candida	1 (0,5)	3 (0,7)	0
Doença de Crohn	0 (0,0)	3 (0,7)	0
Eventos cardiovasculares maiores	1 (0,5)	2 (0,5)	0
Neutropenia (Graus 3 e 4)	0 (0,0)	4 (0,9)	0

EA, evento adverso. *Incidência ajustada pela exposição não calculada para óbitos ou descontinuação. Fonte: Baeten et al., 2015. *Supplementary Appendix*.

➤ **Resumo dos dados de segurança**

De um modo geral, os resultados do MEASURE 2 e MEASURE 1 demonstram que secuquinumabe foi bem tolerado na população de pacientes com espondilite anquilosante. O número de eventos adversos totais do secuquinumabe em ambos os estudos MEASURE 2 e MEASURE 1 foi comparável ao placebo em todas as doses utilizadas até a semana 16 e a avaliação das taxas de incidência ajustadas pela exposição ao fármaco durante todo o período de tratamento demonstrou taxas de eventos adversos similares ao placebo. O evento adverso mais comumente relatado foi nasofaringite, que na semana 16, ocorreu em 11% e 14% dos pacientes em uso de secuquinumabe 150mg no MEASURE 2 e no MEASURE 1, respectivamente. Outros eventos adversos, comumente reportados, incluíram dor de cabeça, náusea, dislipidemia e influenza. Os resultados não mostraram nenhum sinal novo ou inesperado associado a segurança de secuquinumabe em ambos os estudos em comparação com a ampla evidência de outras indicações, notadamente a psoríase.

5.8 Resultados da revisão sistemática complementar (01/01/2016 até 28/01/2019)

5.8.1 Seleção dos artigos

Recentemente, foi realizada uma nova busca por publicações entre 01/01/2016 e 28/01/2019, resultando em 234 citações não duplicadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 13 citações para leitura na íntegra. Destas, 8 foram selecionadas e incluídas na revisão sistemática (Figura 12).

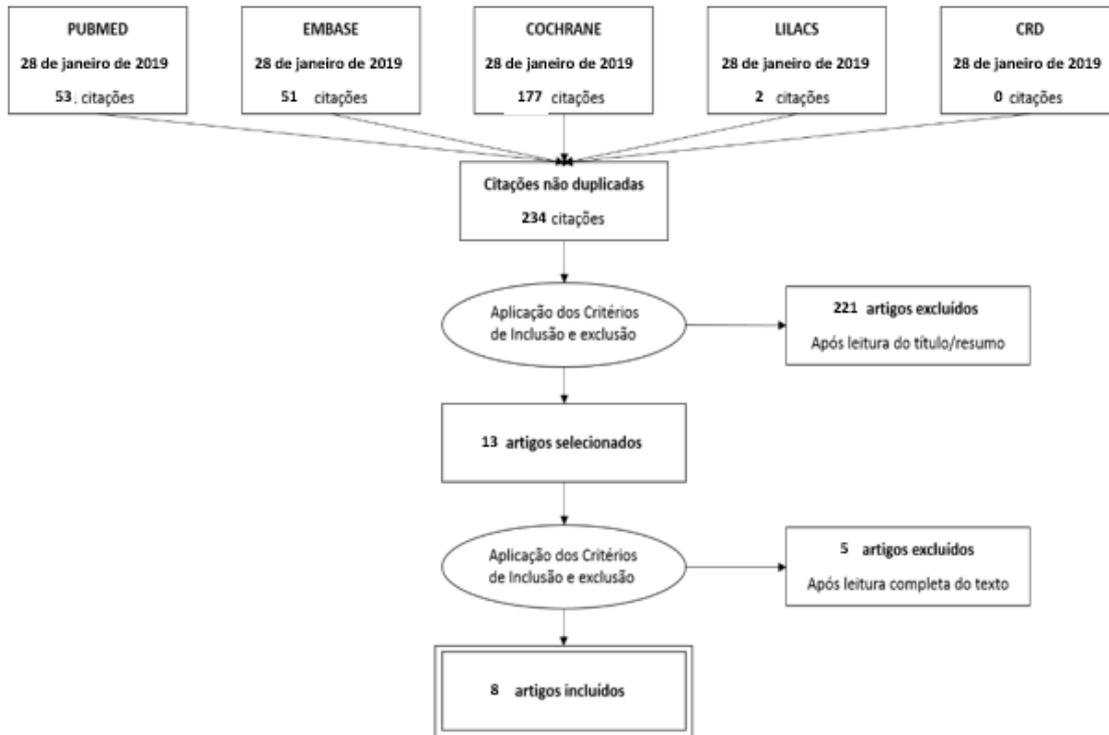


Figura 12. Fluxograma de seleção dos estudos (busca de 01/01/2016 até 28/01/2019).

5.8.2 Caracterização geral dos estudos selecionados

Foram selecionados 8 estudos para inclusão nesta revisão, conforme resumidos na Tabela 30.

Tabela 30. Estudos incluídos na revisão sistemática complementar (01/01/2017 até 28/01/2019).

Nº	Estudo	Autor, ano publicação	Desenho	Local	População	Nº participantes randomizados / Nº publicações selecionadas	Comparadores	Desfechos
1	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i> (inclui MEASURE 1 e MEASURE 2)	Maksymowych et al., 2018	RS com comparação indireta + pareamento das populações dos estudos selecionados	NA	Após pareamento, a população avaliada foi aquela com EA sem uso prévio de anti-TNF	3 estudos fase III, placebo-controlados selecionados: MEASURE 1, MEASURE 2 e ATLAS. Após pareamento: Secuquinumabe 150mg (ESS=120) Adalimumabe 40mg (n=208)	Placebo Secuquinumabe Adalimumabe	ASAS 20; ASAS 40, PtGA, BASFI, BASMI, ASQoL, BASDAI, dor, CPR.
2	MEASURE 4	Kivitz et al., 2018	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	População com EA ativa moderada a grave com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 150mg (n=116) Secuquinumabe 150mg sem dose ataque (n=117) Placebo (n=117)	Placebo	ASAS 20; ASAS 40; hsCPR; ASAS 5/6; BASDAI; SF-36 PCS; ASQoL; segurança e tolerabilidade.
3	MEASURE 1 (4 anos)	Braun et al., 2018	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	População com EA ativa moderada a grave com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 150mg (n=87) Secuquinumabe 75mg (n=100) Placebo -> qualquer secuquinumabe (n=87)	Placebo	ASAS 20; ASAS 40; ASAS 5/6; BASDAI; BASMI; BASFI; SF-36 PCS; remissão parcial ASAS; resultados radiográficos (mSASSS); eventos adversos.
4	MEASURE 1 (3 anos)	Baraliakos et al., 2018	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	População com EA ativa moderada a grave com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 150mg (n=87) Secuquinumabe 75mg (n=100) Placebo -> qualquer secuquinumabe (n=87)	Placebo	ASAS 20; ASAS 40; ASAS 5/6; BASDAI; BASDAI 50; BASMI; BASFI; SF-36 PCS; remissão parcial ASAS; ASAS-CRP; eventos adversos.

Nº	Estudo	Autor, ano publicação	Desenho	Local	População	Nº participantes randomizados / Nº publicações selecionadas	Comparadores	Desfechos
5	MEASURE 2 (2 anos)	Ortega et al., 2017a	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	População com EA ativa moderada a grave com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 150mg (n=72) Secuquinumabe 75mg (n=73) Placebo (n=74)	Placebo	ASAS 20; ASAS 40; ASAS 5/6; hsCPR; BASDAI; SF-36 PCS; remissão parcial ASAS; BASMI; EQ-5D; FACIT-F segurança e tolerabilidade.
6	MEASURE 2 (3 anos)	Ortega et al., 2017b	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	População com EA ativa moderada a grave com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 150mg (n=72) Secuquinumabe 75mg (n=73) Placebo (n=74)	Placebo	ASAS 20; ASAS 40; ASAS 5/6; ASDAS-CPR; BASDAI 50; SF-36 PCS; remissão parcial ASAS; segurança e tolerabilidade.
7	MEASURE 3	Pavelka et al., 2017	ECR, Duplo-cego	Multicêntrico	População com EA ativa moderada a grave com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 300mg (n=76) Secuquinumabe 150mg (n=74) Placebo (n=76)	Placebo	ASAS 20; ASAS 40; remissão parcial ASAS; hsCPR; ASAS 5/6; BASDAI; SIAQ.
8	Meta-análise	Ungprasert et al., 2017	RS com comparação indireta	NA	População com EA ativa com falha ou intolerância aos AINEs	18 publicações	Adalimumabe Certolizumabe Etanercepte Golimumabe Infliximabe Secuquinumabe Tofacitinibe	ASAS 20.

Anti-TNF= anti-Fator de Necrose Tumoral; ASAS 20=pelo menos 20% de melhora no critério *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; ASAS 40=pelo menos 40% de melhora no critério *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; ASAS 5/6=melhora em 5 dos 6 domínios do critério *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; ASDAS= *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; ASQoL=*Ankylosing Spondylitis Quality of Life*; ASDAS=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI=*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASMI=*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; BASFI=*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; CPR=*protein C-reactive*; EA=espondilite anquilosante; ECR=ensaio clínico randomizado; EQ-5D=*EuroQol 5D questionnaire*; FACIT-F=*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; hsCPR=*high-sensitivity C-reactive protein*; mSASSS=*modified stoke ankylosing spondylitis spine score*; PCR= Proteína C reativa; PtGA= *Patient Global Assessment*; RS=Revisão Sistemática; SF36-PCS=escore do componente físico do instrumento 36-Item Short Form Health; SIAQ=*Self-injection Assessment Questionnaire*.

5.8.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs está apresentada na Tabela 31.

Tabela 31. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Checklist metodológicos para ensaios clínicos randomizados incluídos		Identificação do Estudo			
		MEASURE 4	MEASURE 3	MEASURE 2	MEASURE 1
Seção I – Validade Interna					
1.1	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S	S	S
1.2	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S	S	S	S
1.3	Houve sigilo da alocação?	S	S	S	S
1.4	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	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
1.6	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S	S	S	S
1.7	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	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?	104 semanas: (2 anos): SEC 150mg:17,2% (20/116) SEC 150mg sem dose indução: 17,9% (21/117) Placebo: 17% (20/117)	52 semanas: SEC 150mg: 13,5% (10/74) SEC 300mg: 14,5% (11/76) Placebo: 7,9% (6/76)	104 semanas (2 anos): SEC 150mg: 16,6% (12/72) SEC 75mg: 22% (16/73) Placebo: 23% (17/74) 156 semanas (3 anos): SEC 150mg (semana 16 até 156): 14% (14/100) SEC 75mg (semana 16 até 156): 24% (24/100)	156 semanas (3 anos): SEC 150mg: 4,6% (4/87) SEC 75mg: 5% (5/100) Placebo: 5,7% (5/87) 208 semanas (4 anos): SEC 150mg: 10,3% (9/87) SEC 75mg: 7% (7/100)
1.9	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	S	S	S	S
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

Seção II – Avaliação global do estudo					
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés?	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>
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
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p><i>Observações:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Foram considerados os resultados que comparavam a dose 150mg SC com o placebo, uma vez que esta é a indicação posológica da bula aprovada pela ANVISA. – Os estudos MEASURE 2 e 1 diferem apenas com relação a via de administração da dose de indução, subcutânea (SC) ou intravenosa (IV), respectivamente. As doses após a fase de indução foram SC em ambos os estudos. Esta diferença pode ser considerada uma limitação para a inclusão deste estudo, uma vez que a posologia aprovada considera a administração SC na indução e pós-indução (manutenção). No entanto, o estudo MEASURE 1 apresenta-se como importante evidência, especialmente no que se refere aos desfechos radiográficos, e como tal considerado pelo NICE. – O estudo não reporta se os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa <p><i>Conclusões dos autores:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Kivitz et al., 2018 (MEASURE 4): Secuquinumabe 150mg, com ou sem dose de indução, resultou em redução rápida e sustentada dos sinais e sintomas dos pacientes com EA e as diferenças não foram estatisticamente significantes na semana 16. As respostas e o perfil de segurança foram consistentes com estudos anteriores de fase 3 e mantiveram-se sustentados por 2 anos. – Pavelka et al., 2017 (MEASURE 3): Secuquinumabe 150mg demonstrou melhorias rápidas, significativas e sustentadas por 2 anos, em termos de melhora dos sinais e sintomas dos pacientes com EA. O perfil de segurança foi consistente ao reportado nos estudos clínicos anteriores. – Ortega et al., 2017a (MEASURE 2: seguimento de 2 anos): Secuquinumabe demonstrou melhora sustentada por 2 anos, em termos de melhora dos sinais e sintomas dos pacientes com EA. O perfil de segurança foi consistente ao reportado nos estudos clínicos anteriores. – Ortega et al., 2017b (MEASURE 2: seguimento de 3 anos): Secuquinumabe demonstrou melhora sustentada por 3 anos, em termos de melhora dos sinais, sintomas e função física dos pacientes com EA. Taxas de retenção foram altas e o secuquinumabe foi bem tolerado, com perfil de segurança favorável. – Baraliakos et al., 2018 (MEASURE 1: seguimento de 3 anos): Secuquinumabe demonstrou eficácia sustentada por 3 anos, em termos de melhora dos sinais, sintomas e função física dos pacientes com EA. Nenhum novo sinal de segurança foi observado. – Braun et al., 2018 (MEASURE 1: seguimento de 4 anos): Secuquinumabe demonstrou eficácia sustentada por 4 anos, em termos de melhora dos sinais e sintomas, com baixa taxa de progressão radiográfica e perfil de segurança consistente. – Maksymowych et al., 2018 (inclui MEASURE 1 e MEASURE 2): Não foram observadas diferenças nas taxas de resposta ASAS20 e ASAS40, na semana 12, entre os grupos tratados com secuquinumabe e adalimumabe. Após a 			

		semana 12, o secuquinumabe demonstrou melhores resultados do que o adalimumabe nas taxas de resposta ASAS 20 e ASAS40.
--	--	--

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

Abreviações: espondilite anquilosante (EA); secuquinumabe (SEC); subcutâneo (SC).

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

5.8.4 Avaliação da qualidade metodológica da meta-análise

A avaliação da qualidade metodológica da meta-análise está apresentada na Tabela 32.

Tabela 32. Qualidade metodológica da meta-análise incluída.

Checklist metodológico para revisões sistemáticas e/ou meta-análises		Identificação do estudo
Seção I – Validade interna		Ungrasert et al. (2017)
1.1	A pergunta de pesquisa está claramente definida e os critérios de inclusão/exclusão estão listados no artigo?	S
1.2	Conduzida uma busca abrangente na literatura?	S
1.3	Ao menos duas pessoas selecionaram os estudos?	S
1.4	Ao menos duas pessoas extraíram os dados?	S
1.5	O status de publicação não foi usado como um critério de inclusão?	S
1.6	Os estudos excluídos estão listados?	N
1.7	As características relevantes dos estudos incluídos foram fornecidas?	S
1.8	A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e reportada?	S
1.9	A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada apropriadamente?	S
1.10	Foram utilizados métodos adequados para combinar os achados individuais dos estudos?	S
1.11	A probabilidade de viés de publicação foi avaliada apropriadamente?	S
1.12	Conflitos de interesse foram declarados?	N
Seção II – Avaliação global do estudo		
2.1	Qual a avaliação global da qualidade metodológica desta revisão?	Alta qualidade (++)
2.2	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S
2.3	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	Ungrasert et al. (2017): A meta-análise demonstrou que as chances de alcançar uma resposta ASAS20, em pacientes com espondilite anquilosante que não apresentaram uma resposta adequada ou foram intolerantes aos AINEs, não diferiram significativamente entre os inibidores de TNF mais antigos, secuquinumabe, certolizumabe e tofacitinibe.

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

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

Avaliação global da qualidade:

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

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

Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo. Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

5.8.5 Descrição dos resultados dos estudos incluídos

Os resultados detalhados dos estudos incluídos estão descritos abaixo.

❖ Maksymowych et al., 2018 – *Matching-Adjusted Indirect Comparison*

Este estudo teve como objetivo comparar o secuquimumabe ao adalimumabe, baseados nos desfechos primários e secundários comuns entre os estudos MEASURE 1 e MEASURE 2 (secuquimumabe; n: 197 pacientes) e ATLAS (adalimumabe; n: 208 pacientes).

Dados individuais de pacientes dos grupos do secuquimumabe dos estudos MEASURE 1 e MEASURE 2 foram ponderados de forma a parear com as características dos pacientes no *baseline* do grupo adalimumabe do estudo ATLAS. Essas ponderações foram utilizadas para recalculiar os desfechos de cada dado individual do paciente, os quais foram utilizados para estimar a efetividade comparativa de secuquimumabe e de adalimumabe.

Antes do pareamento, as populações dos estudos MEASURE 1, MEASURE 2 e ATLAS eram heterogêneas. Uma das principais diferenças entre as populações dos estudos era que a população tratada com secuquimumabe consistia, tanto de pacientes sem uso prévio de biológicos (69%) quanto aqueles com uso prévio de biológicos (31%), enquanto que todos os pacientes tratados com adalimumabe não haviam utilizado biológico previamente. Após o pareamento dos dados individuais de pacientes do MEASURE 1 / MEASURE 2 e ATLAS, todos os pacientes tratados com secuquimumabe eram indivíduos sem uso prévio de biológicos. Esse processo de pareamento das características entre as duas populações levou a uma redução do tamanho da amostra; o ESS (*effective sample size*) do MEASURE 1 e MEASURE 2 (agrupados).

A Figura 13 resume os resultados de ASAS nas principais análises. Nas semanas 8 e 12, não houve diferenças significativas entre as respostas ASAS de secuquimumabe e adalimumabe. Na semana 16, a resposta ASAS20 foi significativamente superior para secuquimumabe 150mg [OR: 1,60 (IC95%: 1,01; 2,54)], comparado ao adalimumabe. Na semana 24, os resultados ASAS20 e ASAS40 foram significativamente superiores para secuquimumabe 150mg [OR: 1,76 (IC95%: 1,14; 2,82); p=0,012]; e OR: 1,79 (IC95%:

1,14; 2,82); p=0,012], respectivamente, quando comparado ao adalimumabe. Na semana 52, o ASAS40 foi significativamente superior para secuquinumabe 150mg [OR: 1,54 (IC95%: 1,06; 2,23); p=0,023], comparado ao adalimumabe.

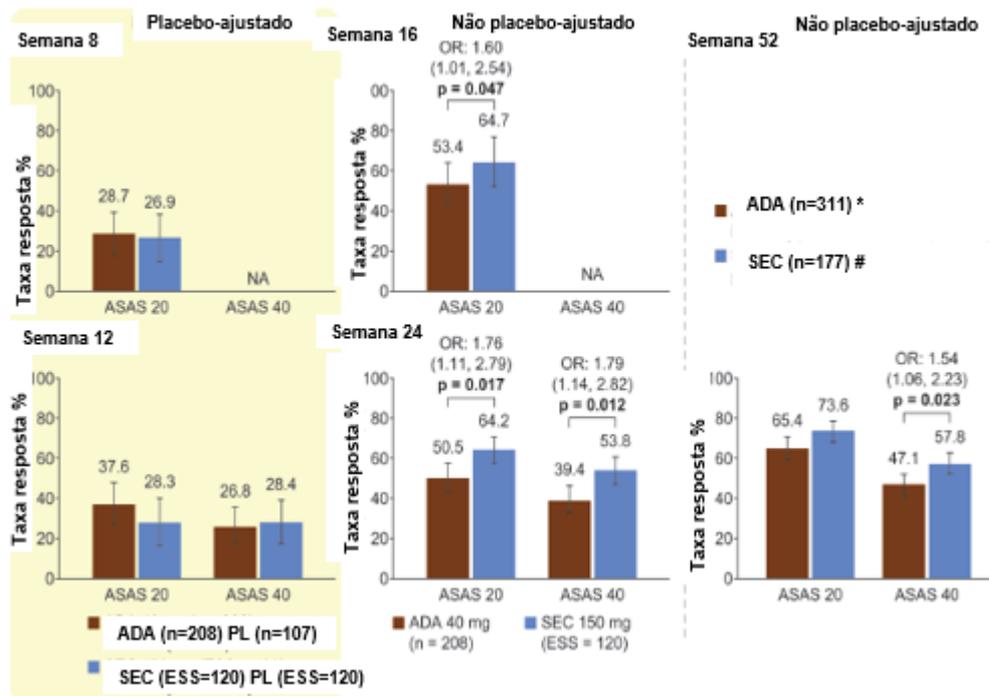


Figura 13. Resultados das principais análises para ASAS20 e ASAS40. (Adaptada de Maksymowych et al., 2018). Todos os valores de p (mostrados quando significantes, $p < 0,05$) foram derivados dos valores de OR. Resultados entre parênteses mostram intervalos de confiança de 95%. Os números acima de cada barra são a taxa de resposta média absoluta (ATLAS) e a taxa média de resposta após o pareamento (MEASURE 1/2).

ADA: adalimumabe; ASAS 20/40: 20%/40% melhoria no critério de resposta *Assessment of SpondyloArthritis International Society*; NA: não avaliado, OR: *odds ratio*, SEC: secuquinumabe.

* semanalmente ou a cada duas semanas, incluindo pacientes placebo que realizaram a troca (n=311);

incluindo pacientes placebo que realizaram a troca (ESS=177);

Os resultados do pareamento individual de cada estudo separadamente (MEASURE 1 e MEASURE 2) foram semelhantes aos resultados das análises principais constituídas pelo agrupamento dos estudos MEASURE 1/2.

A Tabela 33 apresenta os resultados quanto às comparações dos desfechos: PtGA, BASFI, BASDAI, BASMI, avaliação da dor e enteses dolorosas. Na semana 12, o tratamento com adalimumabe resultou em melhoras significativas, quando comparado ao secuquinumabe, nos desfechos: PtGA (-45,6 vs. -15,4, $p < 0,001$), BASFI (-2,8 vs. -1,0, $p < 0,001$), BASDAI (-2,6 vs. -1,1, $p = 0,024$) e BASMI (-0,6 vs. -0,3, $p = 0,039$). Na semana 24, secuquinumabe mostrou melhora significativamente superior versus adalimumabe nos desfechos: avaliação da dor nas costas (-34,9 vs. -27,7; $p = 0,004$), dor noturna (-34,1 vs. -27,3; $p = 0,011$), enteses dolorosas (-2,7 vs. -0,9; $p = 0,0001$) e contagem das

articulações edemaciadas (-1,1 vs. -0,4; p=0,010), enquanto que o adalimumabe mostrou melhora significativamente superior no escore BASFI (-3,8 vs. -2,2, p<0,0001) e BASDAI (-4,3 vs. -2,9, p<0,001) versus secuquinumabe.

Tabela 33. Análise principal das comparações de resultados contínuos.

Desfechos	Mudança BL placebo ajustada* Semana 12		Mudança BL* Semana 24		Mudança BL † Semana 52	
	ADA 40MG	SEC 150MG	ADA 40MG	SEC 150MG	ADA 40MG	SEC 150MG
PtGA, 0-100mmVAS	-45,6 (-60,9;-30,3) p<0,001	-15,4 (-20,5;-10,4)	-37,8 (-47,6;-28,0) p=0,503	-34,2 (-38,0;-30,5)	-31,0 (NR)	-34,5 (-37,5;-31,5)
Dor costas, 0-100mmVAS	-18,9 (-24,8;-13,0) p=0,664	-17,2 (-22,1;-12,3)	-27,7 (-31,2;-24,2)	-34,9 (-38,3;-31,5) p=0,004	-31,0 (NR)	-35,0 (-37,9;-32,1)
Dor noturna, 0-100mmVAS	-18,0 (-24,0;-12,0) p=0,688	-16,4 (-21,4;-11,4)	-27,3 (-31,0;-23,6)	-34,1 (-37,7;-30,4) p=0,011	NR	-37,3 (-40,3;-34,3)
BASFI, 0-100mmVAS	-2,8 (-3,7;-1,8) p<0,001	-1,0 (-1,4;-0,6)	-3,8 (-4,4;-3,2) p<0,001	-2,2 (-2,5;-2,0)	-2,1 (NR)	-2,3 (-2,6;-2,1)
BASDAI‡	-2,6 (-3,8;-1,5) p=0,024	-1,1 (-1,7;-0,6)	-4,3 (-5,0;-3,6) p<0,001	-2,9 (-3,3;-2,4)	-3,6 (NR)	-3,1 (-3,4;-2,8)
BASMI	-0,6 (-0,9;-0,3) p=0,039	-0,3 (-0,4;-0,1)	-0,6 (-0,8;-0,4) p=0,729	-0,6 (-0,7;-0,4)	-0,7 (NR)	-0,5 (-0,7;-0,4)
CPR, mg/dl	-1,2 (-1,5;-0,9) p=0,589	-1,1 (-1,5;-0,7)	-1,3 (-1,5;-1,1) p=0,780	-1,2 (-1,6;-0,9)	-1,2 (NR)	-1,3 (-1,6;-1,0)
ASQoL, 0-18	-2,2 (-3,2;-1,2) p=0,756	-2,0 (-3,0;-0,9)	-3,6 (-5,0;-2,2)	-4,2 (-5,0;-3,3) p=0,478	-3,9 (NR)	-4,6 (-5,2;-4,0)
Contagem Enteses dolorosas	-0,5 (-1,9;-0,9)	NA	-0,9 (-1,7;-0,1)	-2,7 (-3,4;-2,0) p=0,001	-1,5 (NR)	-2,5 (-3,2;-1,7)
Contagem articulações edemaciadas	-0,1 (-0,6;-0,8)	NA	-0,4 (-0,8;-0,0)	-1,1 (1,5;-0,7) p=0,010	-0,2 (NR)	-0,7 (-1,1;-0,2)
BASDAI, 0-100mmVAS	-1,8 (-2,4;-1,2) p=0,104	-1,2 (-1,6;-0,8)	-2,6 (-3,0;-2,2)	-2,9 (-3,2;-2,6) p=0,267	-3,0 (NR)	-2,9 (-3,2;-2,6)
BASDAI, fatigue 0-100mmVAS§	-1,5 (-2,2;-0,8) p=0,470	-1,2 (-1,6;-0,7)	-2,4 (-2,8;-2,0)	-2,9 (-3,2;-2,5) p=0,085	NR	-2,9 (-3,2;-2,6)

Fonte: Adaptada de Maksymowych et al., 2018.

*95% de intervalo de confiança, variações para ADA não foram reportadas e foram calculadas para fins de comparação.

† Os dados completos da semana 52 não estavam disponíveis no ATLAS e, portanto, não foi possível calcular os valores de p.

‡ O escore de inflamação do BASDAI foi calculado como a média dos escores das questões 5 e 6 do BASDAI.

§ Este escore é baseado no item de fadiga do BASDAI.

Os dados em itálico indicam evidências estatisticamente significativas que apoiam a superioridade do SEC sobre o ADA (valores de p apresentados). Texto em negrito indica evidência estatisticamente significativa que apoia a superioridade do ADA em relação ao SEC (valores de p apresentados).

ADA: adalimumabe; ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASQoL: *Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI: *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMI: *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; BL: *baseline*; PCR: Proteína C-reativa, NA: não disponível, NR: não reportado, PtGA: *Patient Global Assessment*; SEC: secuquinumabe; VAS: escala visual analógica.

❖ Kivitz et al., 2018 – MEASURE 4

O MEASURE 4 foi um estudo de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado, de grupos paralelos, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do secuquinumabe 150mg, no período de 104 semanas de tratamento, dos pacientes com EA ativa.

Um total de 350 pacientes foram randomicamente distribuídos entre secuquinumabe 150mg com dose de indução (n = 116), secuquinumabe 150mg sem dose de indução (n = 117) ou placebo (n = 117). Todos os pacientes receberam secuquinumabe 150mg subcutâneo ou placebo no início e semanas 1, 2, 3 e a cada 4 semanas começando na semana 4. Na semana 16, todos os pacientes do grupo placebo mudaram para secuquinumabe 150mg subcutâneo a cada 4 semanas. Além disso, os pacientes foram estratificados de acordo com o uso de anti-TNF (pacientes sem e com uso prévio de anti-TNF). Na semana 104, um total de 61 (17,4%) pacientes descontinuaram o tratamento.

Eficácia curto prazo em 16 semanas

As taxas de resposta ASAS20 foram de 59,5% para secuquinumabe 150mg com dose de indução e 61,5% para secuquinumabe 150mg sem dose de indução versus 47% do grupo do placebo (Tabela 34). Em relação aos desfechos secundários, o secuquinumabe 150mg, com ou sem dose de indução, na semana 16, apresentou resultados numericamente melhores versus placebo, sem superioridade (Tabela 34).

Eficácia longo prazo em 104 semanas

Os resultados clínicos observados, na semana 16, para os desfechos primários e secundários em ambos os regimes de tratamento com secuquinumabe foram sustentados ou melhorados em 104 semanas de tratamento, conforme apresentado na Tabela 34. Os pacientes originalmente randomizados para placebo mostraram aumentos numéricos nas taxas de resposta ASAS20 e ASAS40, (77,7% e 60,6%, respectivamente), na semana 104, após a mudança para secuquinumabe 150mg. Da mesma forma, melhorias numéricas foram observadas em todos os outros desfechos, no grupo de pacientes do placebo que migraram para secuquinumabe.

Tabela 34. Resultados dos desfechos primários e secundários até semana 104.

Desfechos	Secuquinumabe					
	Semana	150mg (n=116)	Valor p ajustado	150mg s/ indução (n=117)	Valor p ajustado	Placebo (n=117)
ASAS20, %	4	49,1	0,356	53,8	0,356	39,3
	16	59,5	0,057	61,5	0,054	47,0
	52	71,7	N/A	72,0	N/A	N/A
	104	74,0	N/A	77,5	N/A	N/A
ASAS40, %	4	29,3	0,356	26,5	0,356	17,9
	16	38,8	0,188	35,9	0,356	28,2
	52	51,3	N/A	54,1	N/A	N/A
	104	51,9	N/A	58,9	N/A	N/A
HsCPR (pós <i>baseline</i>/taxa <i>baseline</i>), LS±SE	16	0,59±1,08	0,188	0,62±1,08	0,356	1,12±1,08
	52	0,56±1,09	N/A	0,61±1,09	N/A	N/A
	104^a	-0,61±0,08	N/A	-0,56±0,08	N/A	N/A
ASAS 5/6, %	16	37,1	0,356	42,7	0,356	29,1
	52	50,5	N/A	55,9	N/A	N/A
	104	54,3	N/A	60,0	N/A	N/A
BASDAI, (alteração média <i>baseline</i>), LS±SE	16	-2,39±0,2	0,356	-2,58±0,21	0,356	-1,86±0,2
	52	-3,14±0,21	N/A	-3,29±0,21	N/A	N/A
	104	-3,27±0,23	N/A	-3,41±0,23	N/A	N/A
SF-36 PCS, (alteração média <i>baseline</i>), LS±SE	16	5,9±0,7	0,356	7,02±0,7	0,356	4,5±0,69
	52	7,8±0,79	N/A	8,24±0,78	N/A	N/A
	104	7,7±0,81	N/A	8,74±0,82	N/A	N/A
ASQoL, (alteração média <i>baseline</i>), LS±SE	16	-3,79±0,43	0,356	-4,46±0,43	0,356	-2,84±0,43
	52	-4,63±0,47	N/A	-4,82±0,47	N/A	N/A
	104	-4,99±0,5	N/A	-5,32±0,5	N/A	N/A

Fonte: Adaptada de Kivitz et al., 2018.

p valores versus placebo. Para variáveis binárias, análises de imputação de não-responder apresentadas na semana 16, análises de imputação múltipla nas semanas 52 e 104, e dados de medidas repetidas do modelo de efeito misto para variáveis contínuas nas semanas 16, 52 e 104.

ASAS: *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; ASQoL: *ankylosing spondylitis quality of life*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*; LS: mínimos quadrados; N/A: não aplicável, n: número de pacientes randomizados; SE: desvio padrão; SF-36 PCS: *short form-36 physical component summary*

^aponto de tempo específico indica redução da proteína C reativa.

Melhorias reportadas na semana 16, nos subgrupos de pacientes estratificados em relação ao uso da terapia anti-TNF, também foram sustentadas ou melhoradas na semana 104, conforme Tabela 35.

Tabela 35. Desfechos na semana 16 por status terapia anti-TNF.

Desfechos	Anti-TNF-naive			Anti-TNF-IR		
	SEC 150mg (n=85)	SEC 150mg s/indução (n=85)	Placebo (n=83)	SEC 150mg (n=31)	SEC 150mg s/indução (n=32)	Placebo (n=34)
ASAS20%	60,0	62,4	49,4	58,1	59,4	41,2
ASAS40%	40,0	38,8	30,1	35,5	28,1	23,5
hsCRP, LS±SE ^a	0,51±1,09*	0,55±1,09*	1,03±1,1	0,76±1,17‡	0,76±1,17‡	1,24±1,17
ASAS 5/6,%	37,6	45,9‡	30,1	35,5	34,4	26,5
BASDAI, LS±SE ^b	-2,54±0,23	-2,65±0,23	-2,00±0,23	-2,08±0,42	-2,42±0,42	-1,57±0,40
SF-36 PCS, LS±SE ^b	6,74±0,80	7,69±0,81‡	5,24±0,82	5,21±1,28	6,54±1,26	3,95±1,21
ASQoL, LS±SE ^b	-4,49±0,50	-5,13±0,50§	-3,26±0,51	-2,72±0,80	-3,49±0,79	-2,52±0,76

Fonte: Adaptada de Kivitz et al., 2018.

ASAS: *Assessment of Spondyloarthritis International Society*, ASQoL: *ankylosing spondylitis quality of life*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*; IR: respondedor inadequado; LS: mínimos quadrados; n: número de pacientes randomizados; SE: desvio padrão; SF-36 PCS: *short form-36 physical component summary*; anti-TNF: inibidor do fator de necrose tumoral; SEC: secuquinumabe

*p<0,0001; § p<0,01; ‡ p<0,05 vs. placebo (p valores não ajustados). Análises apresentadas da imputação para não-respondedor (variáveis binárias) e medidas repetidas modelo de efeito misto (variáveis contínuas).

^a: pós-baseline/taxa baseline; ^b: alteração média baseline.

Em relação à segurança, a maioria dos eventos adversos reportados, na semana 16, foram leves ou moderados. A incidência dos eventos adversos foi similar entre todos grupos de tratamento até a semana 16: secuquinumabe 150mg com dose de indução (24,1%), secuquinumabe 150mg sem dose de indução (18,8%) e placebo (23,1%). Os eventos adversos mais frequentes foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e diarreia. A frequência de eventos adversos graves foi baixa e comparável entre os grupos de tratamento (150mg com dose de indução: 1,7%, 150mg com dose de indução: 1,7% e placebo: 3,4%). No período total de tratamento de 104 semanas, ocorreram 4 mortes, sendo 3 mortes em decorrência de eventos cardiovasculares maiores (infarto agudo do miocárdio, isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca) e uma morte devido a hemorragia dos gânglios basais. Todos os casos de morte não foram relacionados ao uso da medicação, conforme relatado pelos investigadores do estudo.

❖ **Braun et al., 2018 – MEASURE 1 (seguimento de 4 anos)**

O MEASURE 1 foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, placebo-controlado, que avaliou a eficácia e segurança de secuquinumabe no tratamento de pacientes com EA. Esta publicação é uma extensão de 4 anos do ensaio clínico do MEASURE 1, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquinumabe, a longo prazo, em pacientes com EA ativa, incluindo os resultados radiográficos.

As taxas de resposta ASAS20 e ASAS40 na semana 208 foram semelhantes às taxas reportadas nas semanas 52 e 104, com respostas 79,7% e 60,8% com secuquinumabe 150mg, respectivamente, na semana 208 (Figura 14). Secuquinumabe 150mg apresentou eficácia sustentada nos outros parâmetros clínicos incluindo o BASDAI, com achados consistentes para as análises imputadas e observadas. Os resultados dos principais desfechos de eficácia foram comparáveis entre os subgrupos anti-TNF-naive e anti-TNF-IR.

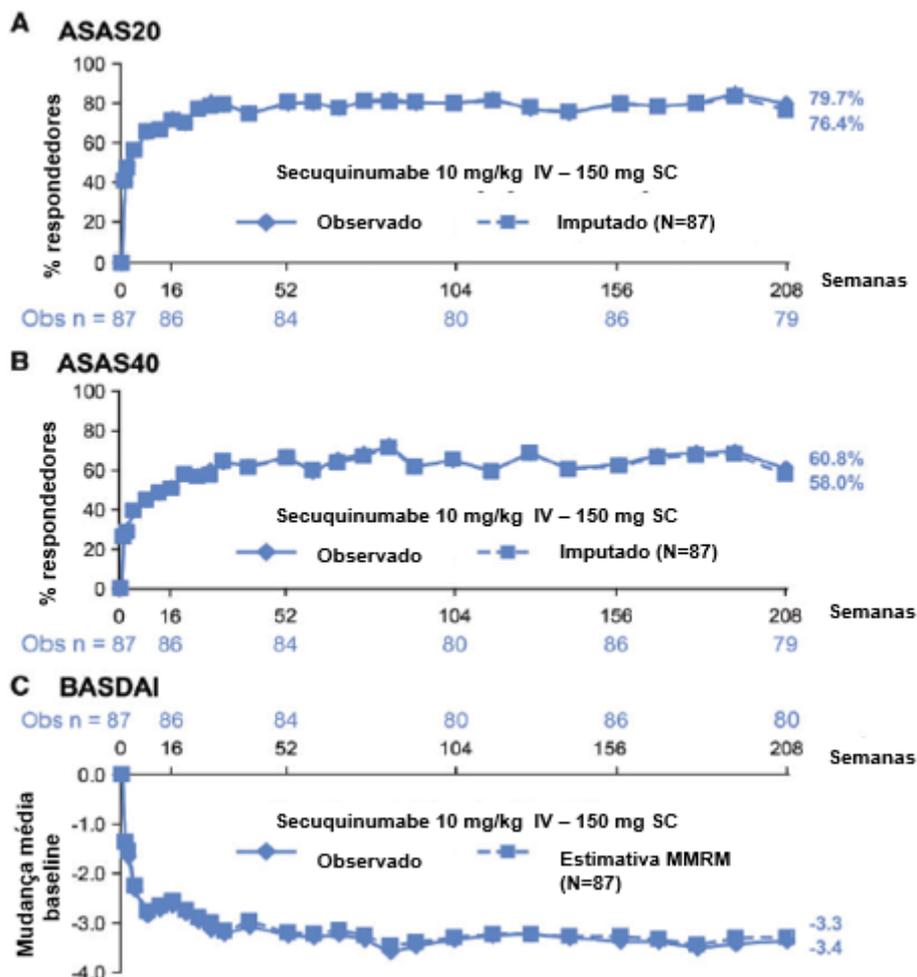


Figura 14. Taxa de resposta ASAS20 (A), ASAS40 (B) e alteração média do *baseline* no BASDAI (C) em 208 semanas. (Adaptada de Braun et al., 2018). Os dados são apresentados para pacientes originalmente randomizados para secuquinumabe IV-150mg. ASAS 20/40 são reportadas como observadas e usando imputação múltipla. Para o BASDAI, a alteração média da linha de base é reportada como dados observados e como alteração média mínimo quadrado (análises MMRM).

ASAS: *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; IV: intravenosa; MMRM: modelo misto de medidas repetidas; n: número de pacientes avaliáveis; N: número total de pacientes inicialmente randomizados para secuquinumabe 150mg no *baseline*.

Nenhuma progressão radiográfica (escore mSASSS com mudança do *baseline* <2) foi observada na semana 208 em 78,9% no grupo do secuquinumabe 150mg (Figura 15).

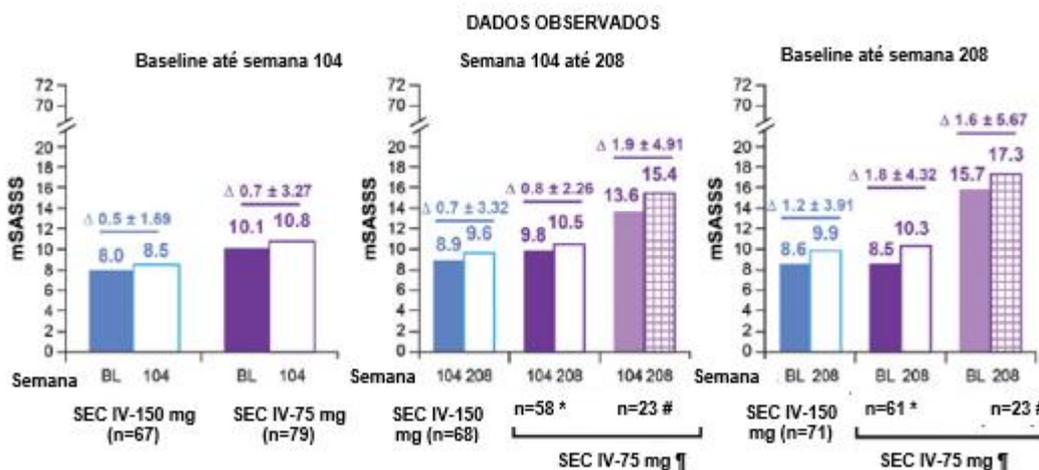


Figura 15. Alteração no escore mSASSS. (Adaptada de Braun et al., 2018).

¶ Incluídos 23 pacientes (22 pacientes com dados de radiografia no início do estudo, semana 104 e 208) cuja dose foi alterada de secuquinumabe 75mg para 150mg em vários momentos, começando na semana 168.

*pacientes que não tiveram a posologia alterada para secuquinumabe 150mg.

#pacientes que tiveram a posologia alterada para secuquinumabe 150mg.

O escore mSASSS varia de 0 a 72; maiores pontuações indicam maior dano radiográfico. BL: linha de base; IV: intravenosa; mSASSS: *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*; n: número de pacientes; SEC: secuquinumabe.

Os eventos adversos mais comuns com secuquinumabe foram infecções virais do trato respiratório superior. A incidência de eventos adversos graves foi de 11,9% no grupo do secuquinumabe 150mg. Ocorreram duas mortes durante o estudo, que foram relacionadas anteriormente nos estudos anteriores do MEASURE 1.

❖ Baraliakos et al., 2018 – MEASURE 1 (seguimento de 3 anos)

O MEASURE 1 foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, placebo-controlado, que avaliou a eficácia e segurança de secuquinumabe no tratamento de pacientes com EA. Esta publicação é uma extensão de 3 anos do ensaio clínico do MEASURE 1, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquinumabe em pacientes com EA ativa.

Na semana 156, as taxas de resposta observadas nos desfechos ASAS20 e ASAS40 com o secuquinumabe 150mg foram 80,2% e 61,6%, respectivamente. Melhorias em outros desfechos de eficácia foram sustentados até a semana 156 (Tabela 36). Os pacientes que migraram de placebo para secuquinumabe também apresentaram taxas de resposta sustentadas para ASAS20 e ASAS40 e reduções no escore BASDAI até a semana 156.

Tabela 36. Resumo dos resultados de eficácia na semana 156.

Desfechos	Observado		Dados faltantes considerados*	
	SEC IV- 150mg (N = 86)	SEC IV- 75mg (N = 98)	SEC IV- 150mg (N = 87)	SEC IV- 75mg (N = 100)
ASAS20, % resposta	80,2	75,5	79,5	75,0
ASAS40, % resposta	61,6	50,0	60,9	50,0
ASAS 5/6, % resposta	64,0	57,1	63,4	59,0
ASAS remissão parcial % resposta	26,7	14,3	26,6	14,0
BASDAI, <i>baseline</i> ±SD	6,13±1,53	6,03±1,46	6,10±1,54	6,04±1,48
BASDAI, alteração <i>baseline</i> ±SD	-3,32±2,36	-2,99±1,72	-3,12±0,20	-2,91±0,19
BASDAI50, % resposta	59,3	52,0	58,8	52,1
BASFI, <i>baseline</i> ±SD	5,45±2,20	5,39±2,23	---	---
BASFI, alteração <i>baseline</i> ±SD	-2,81±2,24	-2,23±2,06	---	---
BASMI, <i>baseline</i> ±SD	3,78±1,65¶	4,27±1,80¶	---	---
BASMI, alteração <i>baseline</i> ±SD	-0,68±,99¶	-0,44±0,94¶	---	---
ASDAS-CPR, % principais melhorias	38,8**	29,5**	39,1	30,4
ASDAS-CPR, % alteração clinicamente importante	67,1**	70,5**	66,8	70,1
ASDAS-CPR, % doença inativa	23,5**	21,1**	24,4	20,0
SF-36-PCS, <i>baseline</i>	37,74±6,87	37,57±6,65	---	---
SF-36-PCS, alteração <i>baseline</i> ±SD	7,86±8,45	7,48±6,51	---	---

Fonte: Adaptada de Baraliakos et al., 2018.

*Múltipla imputação aplicada no caso de dados perdidos para variáveis binárias; para variáveis contínuas as estimativas de medidas repetidas de modelo misto são mostradas com o tratamento, visita e o status anti-TNF como fatores, peso e escore basal como covariáveis e visitas por tratamento e visita por escore basal como interação, † Valores média mínimo quadrado, com desvio padrão, são apresentados para estimativas de MMRM e valor médio para dados observados; ¶Dados avaliados disponíveis em n = 81 e n = 93 dos pacientes nos grupos do secuquinumabe IV → 150mg e Grupos IV → 75 mg, respectivamente, na semana 156; ** Dados de avaliação disponíveis em n = 85 e n = 95 pacientes nos grupos secuquinumabe (SEC) IV → 150mg e IV → 75mg, respectivamente, na semana 156.

Na avaliação dos subgrupos estratificados de acordo com o uso de anti-TNF (anti-TNF-naive e anti-TNF-IR), as taxas de resposta para ASAS20 / ASAS40 com secuquinumabe 150mg foram de 80,0% / 61,4% em pacientes anti-TNF-naive, respectivamente e 81,3% / 62,5% em pacientes anti-TNF-IR. Os resultados para a maioria dos outros desfechos foram semelhantes em relação aos subgrupos (Tabela 37).

Tabela 37. Resultados dos principais desfechos de eficácia por status terapia anti-TNF, na semana 156.

Desfechos	Anti-TNF-naive		Anti-TNF-IR	
	SEC IV- 150mg (N = 70)	SEC IV- 75mg (N = 75)	SEC IV- 150mg (N =16)	SEC IV- 75mg (N = 23)
ASAS20, % resposta	80,0	76,0	81,3	73,9
ASAS40, % resposta	61,4	48,0	62,5	56,5
ASAS 5/6, % resposta	61,4	56,0	75,0	60,9
ASAS remissão parcial % resposta	25,7	17,3	31,3	4,3
BASDAI, <i>baseline</i> ±SD	6,16±1,55	5,90±1,49	5,98±1,50	6,44±1,30
BASDAI, alteração <i>baseline</i> ±SD	-3,26±2,51	-3,09±1,76	-3,54±1,59	-2,66±1,57
BASDAI50, % resposta	60,0	60,0	56,3	26,1
SF-36-PCS, <i>baseline</i> ±SD	37,89±7,13	38,36±6,28	37,09±5,78	34,98±7,29
SF-36-PCS, alteração <i>baseline</i> ±SD	7,72±8,62	7,47±6,30	8,44±7,90	7,52±7,31

Fonte: Adaptada de Baraliakos et al., 2018.

ASAS20: indica melhora de resposta de pelo menos 20% e melhora absoluta de pelo menos 1 unidade (escala até 10 unidades) em pelo menos três dos quatro domínios principais do ASAS, sem piora em 20% ou mais no domínio restante; ASAS40: indica melhora de resposta de pelo menos 40% e melhora absoluta de pelo menos 2 unidades (escala de 10 unidades) em pelo menos três dos quatro principais domínios ASAS, sem piora no domínio restante; ASAS5 / 6: indica resposta de 20% ou mais de melhora em cinco dos seis critérios de resposta ASAS; Remissão parcial ASAS: uma pontuação de 2 unidades ou menos (escala de 0 a 10) em cada um dos quatro domínios ASAS; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; IR: respondedores inadequados; IV: intravenosa; n: número de pacientes com dados avaliados na semana 156; SD: desvio padrão; SF-36 PCS: *short form-36 physical component summary* (pontuação varia de 0 [incapacidade máxima] a 100 [sem incapacidade]); TNF: fator de necrose tumoral; SEC: secuquinumabe,

A incidência e gravidade dos eventos adversos foram consistentes com os resultados reportados nos estudos anteriores do MEASURE 1 e a incidência de eventos adversos graves foi baixa e não relacionado com a dose. Foram relatadas duas mortes no grupo tratado com secuquinumabe durante as 156 semanas, sendo uma relatada em estudos anteriores do MEASURE 1 e outra devido a acidente vascular cerebral em paciente com histórico de hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica e tabagismo.

❖ Ortega et al., 2017a – MEASURE 2 (seguimento de 2 anos)

O MEASURE 2 é um ensaio clínico de fase III randomizado, em andamento de 5 anos, duplo-cego, de grupos paralelos, placebo-controlado e multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança de secuquinumabe no tratamento de pacientes com EA. Esta publicação é o resultado de uma extensão de 2 anos do ensaio clínico do MEASURE 2, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquinumabe, a longo prazo (104 semanas), em pacientes com EA ativa.

Secuquinumabe 150mg melhorou significativamente todos os desfechos na semana 16 versus placebo, exceto o desfecho remissão parcial ASAS. A taxa de

resposta ASAS20, na semana 16, foi de 61,1% e 28,4% para secuquinumabe 150mg e placebo, respectivamente ($P < 0,001$) versus placebo) - Figura 16.

As melhorias clínicas observadas com secuquinumabe, na semana 16, foram sustentadas durante a semana 104, em todos os desfechos em pacientes originalmente randomizados para secuquinumabe. As taxas de resposta ASAS20 e ASAS40 na semana 104 foram de 71,5% e 47,5% para o secuquinumabe, respectivamente (Figura 16). Na semana 104, a alteração média dos mínimos quadrados da linha de base na pontuação do BASDAI foi de -2,9 para o secuquinumabe. Melhorias nas taxas de resposta ASAS20 e ASAS40 também foram observadas em pacientes tratados com placebo, que migraram para secuquinumabe 150mg, na semana 16. Essas respostas foram sustentadas ou melhoradas na semana 104, com taxas de resposta ASAS20 e ASAS40 de 85,7% e 71,4%, respectivamente.

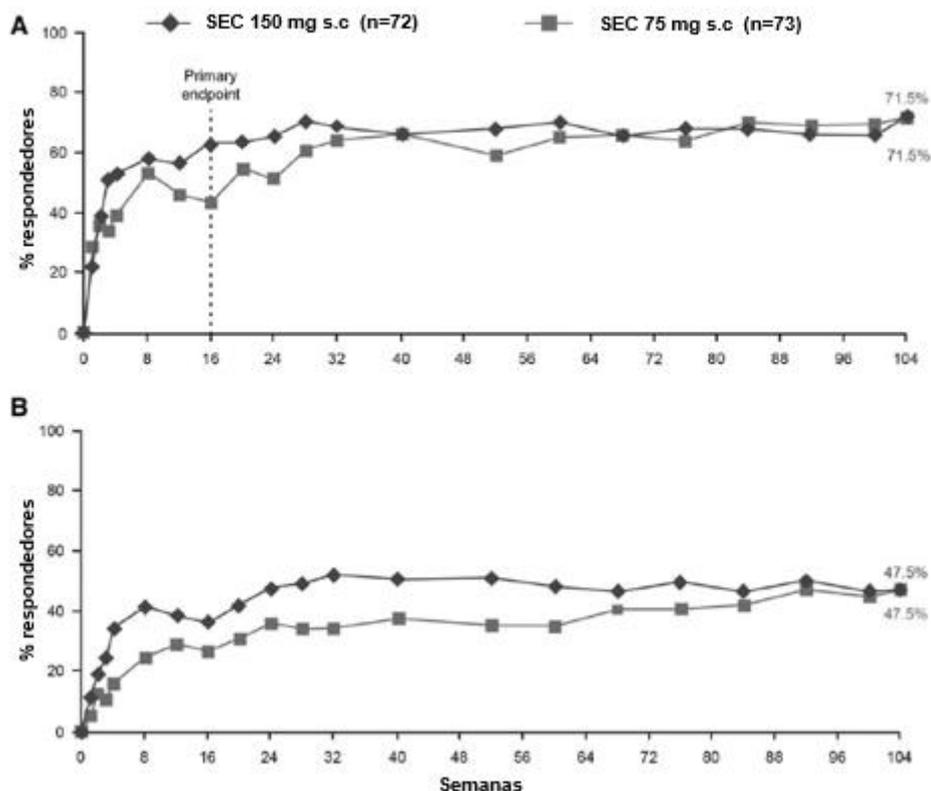


Figura 16. Taxas de resposta (A): ASAS20 e (B): ASAS40 na semana 104. (Adaptada de Ortega et al., 2017a).

Todos os dados calculados até a semana 104 com múltiplas imputações para pacientes originalmente randomizados para secuquinumabe; SEC: secuquinumabe; s.c: subcutâneo.

Melhorias também se mantiveram sustentadas nos níveis de hsCRP, ASAS5 / 6 e taxa de resposta para remissão parcial ASAS, assim como o desfecho SF-36 PCS, EQ-5D

e FACIT-*fatigue*, ao longo de 104 semanas, de tratamento com secuquinumabe (Tabela 38).

Tabela 38. Melhoria clínica com secuquinumabe nas semanas 16 e 104*

	Semana	SEC 150mg SC (N=72)	SEC 75mg SC (N=73)	Placebo (N=74)
ASAS20 taxa resposta, n (%)	16	44 (61,1) [†]	30 (41,1)	21 (28,4)
	104	51 (71,5)	52 (71,5)	---
ASAS40 taxa resposta, n (%)	16	26 (36,1) [†]	19 (26,0)	8 (10,8)
	104	34 (47,5)	35 (47,5)	---
hsCPR (mg/L), LS±SE alteração média	16	0,6±1,1 [†]	0,6±1,1	1,1±1,1
	104	0,5±1,1	0,6±1,1	---
ASAS 5/6 taxa resposta, n (%)	16	31 (43,1) [†]	25 (34,2)	6 (8,1)
	104	36 (50,2)	30 (41,0)	---
BASDAI LS±SE alteração média	16	-2,2±0,2 [†]	-1,9±0,2	-0,9±0,3
	104	-2,9±0,3	-2,9±0,3	---
SF-36 PCS, LS±SE alteração média	16	6,1±0,8 [†]	4,8±0,8	1,9±0,8
	104	7,3±1,0	6,6±1,0	---
ASAS remissão parcial, n (%)	16	10 (13,9)	11 (15,1)	3 (4,1)
	104	14 (19,9)	10 (13,7)	---
EQ-5D, LS±SE alteração média	16	11,5±2,4	12,6±2,5	5,9±2,5
	104	21,2±26,0	14,1±21,0	---
FACIT-Fatigue, LS±SE alteração média	16	8,1±1,1 [§]	6,7±1,1 [¶]	3,3±1,1
	104	11,2±10,0	9,8±8,2	---

Fonte: Adaptada de Ortega et al., 2017a.

*SC= subcutâneo; SEC= secuquinumabe; ASAS= *Assessment of SpondyloArthritis international Society criteria*; hsCRP= *high-sensitivity C-reactive protein*; LS=mínimo quadrado; BASDAI= *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; SF-36= *Short-Form 36 health survey*; PCS=*physical component summary*; EQ-5D=medida EuroQol 5; escore FACIT-*fatigue*=*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy fatigue*.

[†] P<0,001.

[‡] Escores EQ-5D e FACIT-*fatigue* são reportados como alteração de média do mínimo quadrado usando o modelo de efeitos mistos de medidas repetidas (MMRM) na semana 16, e como observado em n=59, 54 (EQ-5D) e 59, 55 (FACIT-*fatigue*) nos grupos do secuquinumabe 150mg e 75mg, respectivamente, na semana 104.

[§] P<0,01.

[¶] P<0,05 versus placebo (valores de P na semana 16 ajustados para multiplicidade de testes, exceto FACIT-*fatigue*); variáveis contínuas são reportadas como alteração média do mínimo quadrado usando MMRM até a semana 104, e variáveis binárias são reportadas usando imputação de não respondedores na semana 16 e múltiplas imputações na semana 104.

Melhora clinicamente significativa foi observada independentemente do status anti-TNF, nas semanas 16 e 52, em pacientes tratados com o secuquinumabe, mantendo-se sustentada até a semana 104. No subgrupo de pacientes anti-TNF-naive, as taxas de reposta ASAS20 / ASAS40, na semana 104, foram de 76,9% e 56,4% no grupo do secuquinumabe 150mg, respectivamente. As taxas de reposta ASAS20 / ASAS40, na semana 104, para pacientes anti-TNF-IR foram de 85,0% e 50,0% no grupo do secuquinumabe 150mg, respectivamente (Figura 17).

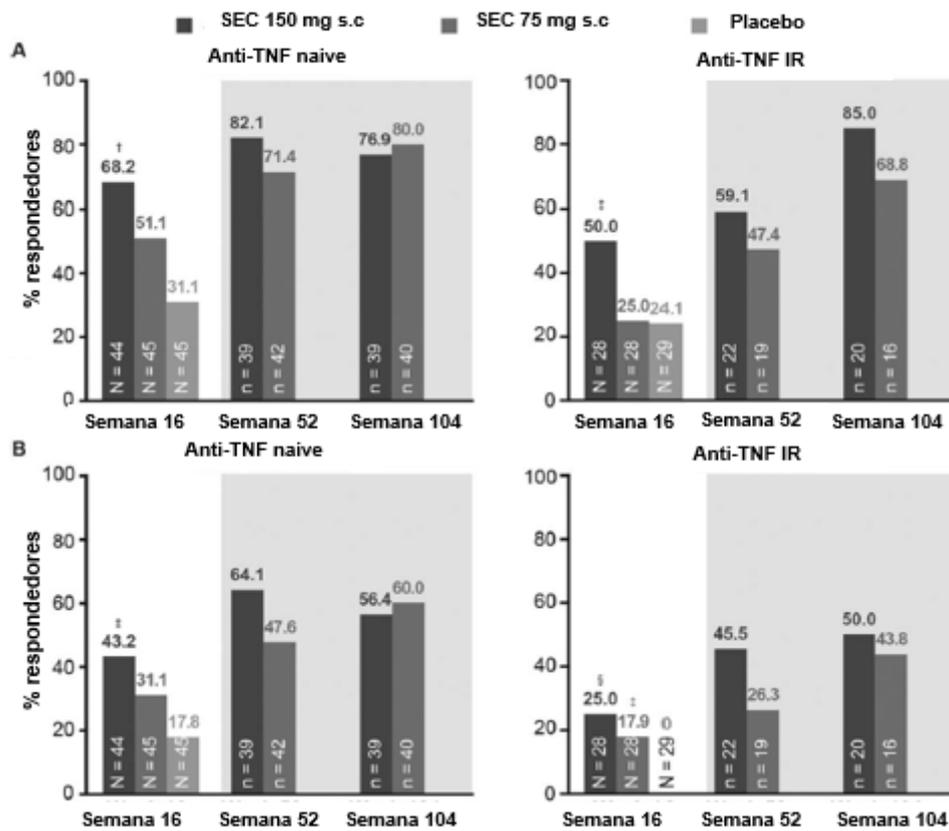


Figura 17. Taxas de resposta (A): ASAS20 e (B): ASAS40 nas semanas 16, 52 e 104 pelo status anti-TNF. (Adaptada de Ortega et al., 2017a).

Dados faltantes foram imputados como não respondedores na semana 16 (imputação de não respondedores). Os dados observados são mostrados nas semanas 52 e 104 (área sombreada). Os valores de p são *versus* placebo na semana 16; s.c.= subcutâneo; IR=respondedores inadequados; SEC: secuquinumabe.

†=P<0,001; ‡=P<0,05; §=P<0,01.

O perfil de segurança foi consistente com os resultados reportados nos estudos anteriores. A maioria dos eventos adversos foi leve a moderada e os eventos adversos mais frequentes relacionados ao secuquinumabe foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, diarreia, dor de cabeça e hipertensão. A taxa de infecções graves foi baixa entre todos os pacientes expostos ao secuquinumabe. Uma morte ocorreu durante todo o período do estudo em decorrência de um infarto agudo do miocárdio, a qual não foi relacionada ao uso da medicação, conforme relatado pelos investigadores do estudo.

❖ Ortega et al., 2017b – MEASURE 2 (seguimento de 3 anos)

O MEASURE 2 é um ensaio clínico de fase III randomizado, em andamento de 5 anos, duplo-cego, de grupos paralelos, placebo-controlado e multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança de secuquinumabe no tratamento de pacientes com EA. Esta publicação é o resultado de uma extensão de 3 anos do ensaio clínico do MEASURE 2, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquinumabe, a longo prazo (156 semanas), em pacientes com EA ativa.

Os resultados do desfecho primário referente à proporção de pacientes que atingiram os critérios de resposta do ASAS20, na semana 16, foram relatados anteriormente. Na semana 156, as taxas de resposta ASAS 20/40 foram de 70,1% / 60,9% para secuquinumabe 150mg, respectivamente (Figura 20). Estes resultados mantiveram-se sustentados da semana 52, onde as taxas de resposta ASAS 20/40 foram 74,2% / 57,0% para secuquinumabe 150mg, respectivamente.

A alteração média da linha de base no escore BASDAI foi sustentada com resultados de (-3,2) na semana 52 para (-3,5) na semana 104, e (-3,3) na semana 156 com secuquinumabe 150mg (Figura 18).

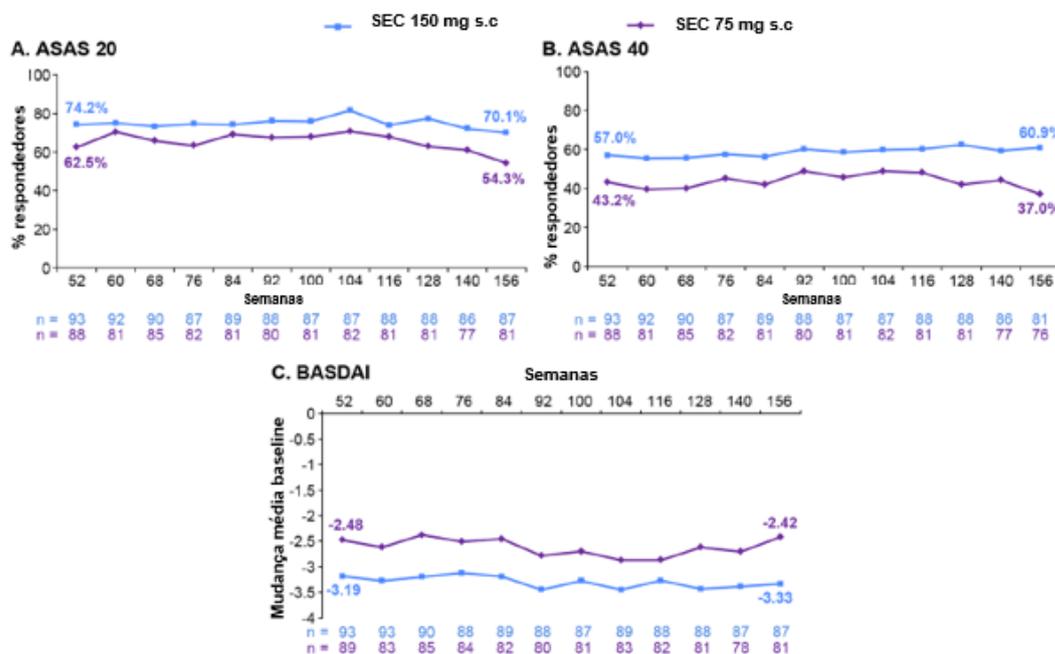


Figura 18. Taxas de resposta (A): ASAS20 e (B): ASAS40 e alteração média do *baseline* no escore BASDAI (C) na semana 156. (Adaptada de Ortega et al., 2017b).

*Para pacientes que descontinuaram o tratamento, o fim da visita de tratamento (ou seja, avaliação final 4 semanas após o último tratamento do estudo) foi considerado na semana 156. Os dados são apresentados como observados na semana 156. ASAS 20/40: *Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria* para melhoria de 20% / 40%; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; n: número de pacientes no grupo de tratamento com avaliação em cada ponto; SEC: secuquinumabe.

Na semana 156, as taxas de resposta ASAS 20/40 em pacientes anti-TNF-naive foram de 72,9% / 64,4% para o secuquinumabe 150mg, respectivamente. Em pacientes anti-TNF-IR, as taxas de resposta ASAS 20/40 foram 64,3% / 37,5% para o secuquinumabe 150mg, respectivamente (Figura 19).

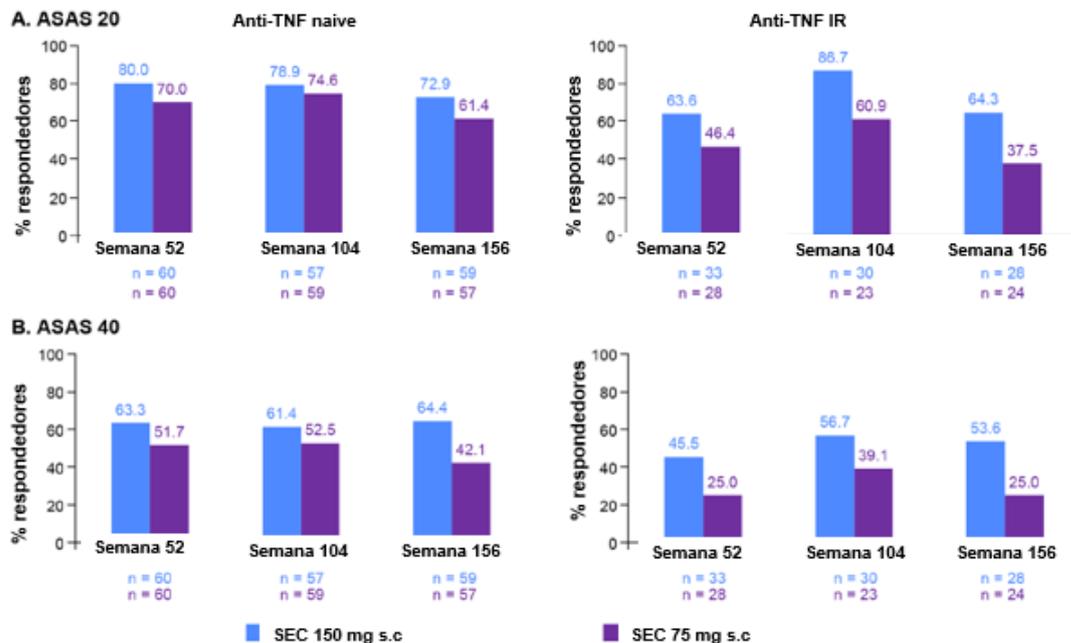


Figura 19. Taxas de resposta (A): ASAS20 e (B): ASAS40 nas semanas 52, 104 e 156 pelo status anti-TNF. (Adaptada de Ortega et al., 2017b).

Os dados são mostrados como observados na semana 156. ASAS 20/40: *Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria* para melhoria de 20% / 40%; IR: resposta inadequada; n: número de pacientes avaliados; TNF: fator de necrose tumoral; SEC: secuquinumabe; s.c: subcutâneo.

Melhorias clínicas com o secuquinumabe foram sustentadas na semana 156 nos outros desfechos, incluindo taxa de resposta ASAS 5/6, SF-36 PCS e BASDAI 50 (Tabela 39). Essas melhorias foram observadas independentemente de exposição prévia ao anti-TNF.

Tabela 39. Melhoria clínica com secuquinumabe nos pacientes em geral, anti-TNF-naive e anti-TNF-IR, nas semanas 52 e 156.

Desfechos e semana	Secuquinumabe 150mg			Secuquinumabe 75mg		
	Total	Anti-TNF-naive	Anti-TNF-IR	Total	Anti-TNF-naive	Anti-TNF-IR
BASDAI, alteração média±SD (n)						
52	-3,2±2,3 (93)	-3,3±2,3 (60)	-3,0±2,1 (33)	-2,5±2,2 (89)	-2,8±2,0 (61)	-1,8±2,5 (28)
156	-3,3±2,5 (87)	-3,4±2,5 (59)	-3,1±2,5 (28)	-2,4±2,2 (81)	-2,6±2,2 (57)	-1,9±2,2 (24)
ASAS 5/6, % pacientes (n)						
52	61,3 (93)	71,7 (60)	42,4 (33)	49,4 (89)	57,4 (61)	32,1 (28)
156	58,6 (87)	62,7 (59)	50,0 (28)	42,0 (81)	47,4 (57)	29,2 (24)
SF-36 PCS, alteração média±SD (n)						
52	7,6±7,7 (94)	8,0±7,5 (61)	6,9±8,1 (33)	6,4±7,3 (85)	7,3±6,7 (60)	4,3±8,4 (25)
156	8,8±8,8 (84)	9,4±8,3 (57)	7,4±9,7 (27)	6,2±7,3 (77)	6,8±7,8 (56)	4,4±5,5 (21)
ASAS remissão parcial, % pacientes (n)						
52	24,7 (93)	28,3 (60)	18,2 (33)	18,0 (89)	21,3 (61)	10,7 (28)
156	32,2 (87)	33,9 (59)	28,6 (28)	11,1 (81)	12,3 (57)	8,3 (24)
BASDAI50 taxa resposta, % pacientes (n)						
52	50,5 (93)	56,7 (60)	39,4 (33)	34,8 (89)	39,3 (61)	25,0 (28)
156	55,2 (87)	59,3 (59)	46,4 (28)	38,2 (76)	46,3 (54)	18,2 (22)

Fonte: Adaptada de Ortega et al., 2017b.

Dados observados na semana 156.

ASAS: *Assessment in SpondyloArthritis International Society*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASDAI 50: 50% resposta; IR: respondedor inadequado; n: número de pacientes nos grupos de tratamento com avaliação; SF-36 PCS: *Short Form (36) Health Survey Physical Component Summary*; TNF: fator de necrose tumoral.

A segurança e o perfil de tolerabilidade do secuquinumabe foi consistente com os resultados reportados nos estudos anteriores. Os eventos adversos mais frequentes relacionados ao secuquinumabe foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e diarreia. Três mortes foram relatadas: duas no grupo do secuquinumabe 75 mg (infarto agudo do miocárdio e parada respiratória devido a pneumonia) e uma no grupo do secuquinumabe 150mg (pneumonia, hipertrofia cardíaca), entre a semana 104 e 156. Nenhuma das mortes foi relacionada ao uso da medicação.

❖ Pavelka et al., 2017 – MEASURE 3

O MEASURE 3 foi um estudo de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado, de grupos paralelos, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança nas doses de manutenção do secuquinumabe 150mg e 300mg, no período de 52 semanas de tratamento, em pacientes com EA ativa moderada a grave.

Um total de 226 pacientes foram randomicamente distribuídos entre secuquinumabe 300mg (n = 76), secuquinumabe 150mg (n = 74) ou placebo (n = 76). Os pacientes elegíveis foram inicialmente randomizados para receber secuquinumabe 10 mg / kg por via intravenosa (IV) dose inicial e nas semanas 2 e 4, seguidas das doses

subcutâneas (SC) secuquinumabe 150mg ou 300 mg a cada 4 semanas a partir da semana 8. No grupo do placebo foi administrado o mesmo esquema de administração (IV e posteriormente SC) e na semana 16, os pacientes tratados com placebo foram re-randomizados para receber secuquinumabe SC 300 mg ou 150mg cada 4 semanas.

O desfecho primário foi atingido em ambos os grupos do secuquinumabe na semana 16. A taxa de resposta do ASAS20 foi de 60,5% ($p < 0,01$) com secuquinumabe IV-300 mg e 58,1% ($p < 0,05$) com secuquinumabe IV-150mg vs. 36,8% com o placebo (Figura 20). Na semana 52, as taxas de resposta ASAS20 e ASAS40, observadas na semana 16, mantiveram-se sustentadas, com resultados de 68,4% e 53,9% no grupo do secuquinumabe IV-300mg, respectivamente e 58,1% e 40,5% no grupo do secuquinumabe IV-150mg, respectivamente (Figura 20).

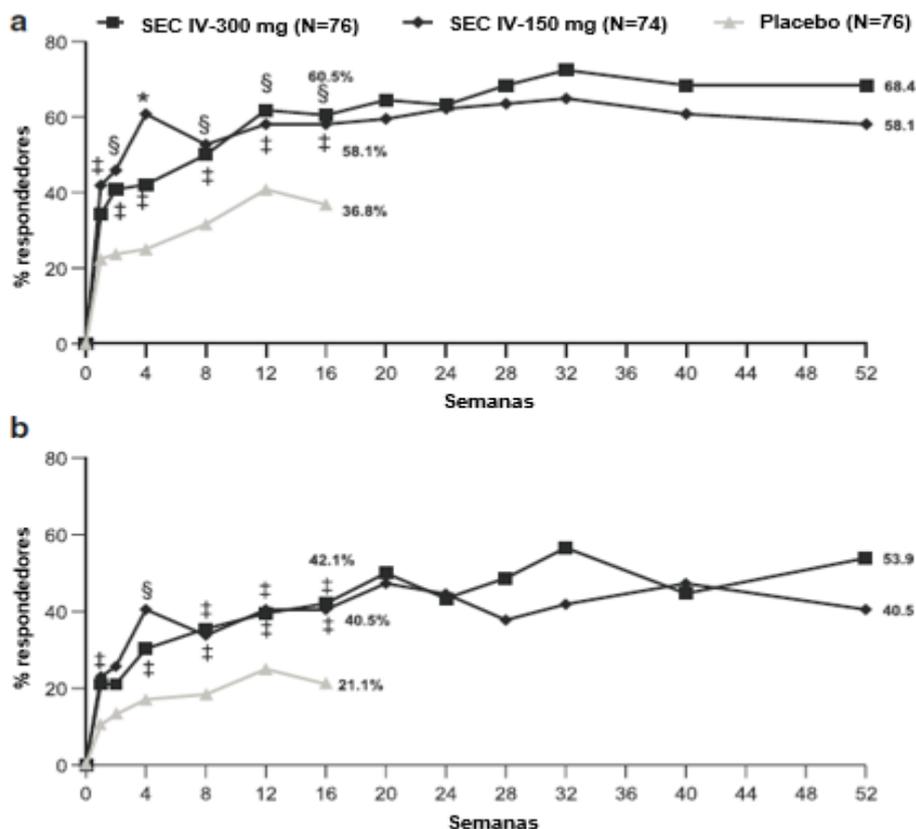


Figura 20. Taxas de resposta (A): ASAS20 e (B): ASAS40 nas semanas 16 e 52. (Adaptada de Pavelka et al., 2017).

Os dados faltantes foram imputados como não respondedores na semana 52. Os valores de P na semana 16 foram ajustados para multiplicidade de testes:

* $p < 0,0001$; § $P < 0,01$; † $P < 0,05$ versus placebo.

Os desfechos secundários também foram avaliados. As taxas de resposta ASAS40, na semana 16, foram significativas em ambos os grupos do secuquinumabe (42,1% e 40,5% para secuquinumabe IV-300 mg e IV-150mg, respectivamente) vs. placebo (21,1%; $P < 0,05$, para ambos os grupos do secuquinumabe vs. placebo) Figura 21. Todos os outros desfechos secundários também foram atingidos em ambos os grupos do secuquinumabe, exceto o desfecho remissão parcial ASAS no grupo do secuquinumabe IV-150mg.

Ambos os grupos do secuquinumabe alcançaram taxas de reposta ASA 5/6 significativamente maiores em comparação com o grupo do placebo na semana 16 (39,5% para secuquinumabe IV-300 mg e 41,9% para secuquinumabe IV-150mg vs. 14,5% para placebo; $p < 0,05$ para ambos os grupos do secuquinumabe vs. placebo).

A melhora na pontuação total do BASDAI desde a linha de base até a semana 16 também foi significativamente maior para ambos os grupos do secuquinumabe comparados ao placebo (-2,69 para secuquinumabe IV-300mg e -2,28 para o secuquinumabe IV- 150mg vs -1,45 para o placebo; $p < 0,05$ para ambos os grupos do secuquinumabe vs. placebo).

A proporção de pacientes que alcançaram a remissão parcial ASAS, na semana 16, foi significativamente maior para o secuquinumabe IV-300 mg (21,1%; $p < 0,05$) em comparação com o placebo (1,3%), enquanto que para o grupo do secuquinumabe IV-150mg o resultado foi e 9,5% (Tabela 40).

Tabela 40. Desfechos de eficácia na semana 16 usando imputação não respondedores

	SEC IV-300mg (N=76)	SEC IV- 150mg (N=74)	Placebo (N=76)
ASAS 20, n (%)	46 (60,5)§	43 (58,1) ‡	28 (36,8)
ASAS 40, n (%)	32 (42,1) ‡	30 (40,5) ‡	16 (21,1)
HsCPRP (pós-BL/taxa BL) LS±SE	0,48±1,1‡	0,55±1,1‡	1,09±1,1
ASAS 5/6, n (%)	30 (39,5) ‡	31 (41,9) ‡	11 (14,5)
BASDAI, LS±SE	-2,7±0,3‡	-2,3±0,3‡	-1,5±0,3
ASAS remissão parcial, n (%)	16 (21,1)‡	7 (9,5)	1 (1,3)

Fonte: Adaptada de Pavelka et al., 2017.

Dados apresentados com imputação de não-respondedor (variáveis binárias) e medidas de modelo misto repetido (variáveis contínuas).

ASAS20: 20% de resposta de acordo com os critérios *Assessment of Spondyloarthritis International Society*, ASAS40: 40% de resposta de acordo com Critérios *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; N: número de pacientes; SE: desvio padrão.

‡ $P < 0,05$; § $P < 0,01$ vs. placebo. Valores de p foram ajustados para multiplicidade de testes.

Em análises de subgrupos, na semana 16, as taxas de resposta ASAS20 foram maiores em ambos os grupos do secuquinumabe vs. placebo, independentemente do status anti-TNF. As taxas de resposta ASAS20 em pacientes anti-TNF-naive foram 64,9% e 63,2% para o secuquinumabe IV-300 e IV-150mg, respectivamente, vs. 39,0% com placebo. No subgrupo dos pacientes anti-TNF-IR as taxas foram de 47,4% e 41,2% para o secuquinumabe IV-300 e IV-150mg, respectivamente vs. 29,4% placebo. Nestas análises de subgrupo, melhorias numéricas também foram observadas em ambos os grupos do secuquinumabe vs. placebo nos resultados dos desfechos secundários (ASAS40, hsCRP, ASAS5 / 6, BASDAI e remissão parcial ASAS), independentemente do status anti-TNF – Tabela 41.

Tabela 41. Desfechos de eficácia na semana 16 pelo status anti-TNF.

	SEC IV-300mg	SEC IV- 150mg	Placebo
Anti-TNF-naive	N=57	N=57	N=59
ASAS 20, n (%)	37 (64,9)§	36 (63,2) ‡	23 (39,0)
ASAS 40, n (%)	25 (43,9) ‡	25 (43,9) ‡	14 (23,7)
HsCPRP (pós-BL/taxa BL) LS±SE	0,43±1,1*	0,51±1,1†	0,91±1,1
ASAS 5/6, n (%)	24 (42,1) ‡	26 (45,6) §	11 (18,6)
BASDAI, LS±SE	-3,2±0,3§	-2,6±0,3	-1,9±0,3
ASAS remissão parcial, n (%)	12 (21,1)§	6 (10,5)	1 (1,7)
Anti-TNF-IR	N=19	N=17	N=17
ASAS 20, n (%)	9 (47,4)	7 (41,2)	5 (29,4)
ASAS 40, n (%)	7 (36,8)	5 (29,4)	2 (11,8)
HsCPRP (pós-BL/taxa BL) LS±SE	0,57±1,2§	0,58±1,3§	1,5±1,2
ASAS 5/6, n (%)	6 (31,6) ‡	5 (29,4) ‡	0
BASDAI, LS±SE	-1,8±0,6	-2,2±0,6	-0,9±0,6
ASAS remissão parcial, n (%)	4 (21,1)	1 (5,9)	0

Fonte: Adaptada de Pavelka et al., 2017.

Dados são apresentados com imputação de não-responder (variáveis binárias) e medidas de modelo misto repetido (variáveis contínuas).

TNF: fator de necrose tumoral; n: número de pacientes; ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; SE: desvio padrão; LS: mínimo quadrado. ‡P < 0,05; §P < 0,01; †P < 0,001; *P < 0,0001 vs placebo. Valores de p não são ajustados.

Melhorias alcançadas com secuquinumabe em todos os outros desfechos secundários, observados na semana 16, também se mantiveram sustentados na semana 52.

Os eventos adversos foram relatados em 44,7% dos pacientes no grupo do secuquinumabe IV-300 mg, 45,9% dos pacientes no grupo do secuquinumabe IV-150mg e 44,0% dos pacientes no grupo placebo. Os eventos adversos mais frequentes durante a semana 16 foram nasofaringite, diarreia, cefaleia e tosse. Taxas de eventos adversos

graves não fatais e descontinuações do tratamento foram baixas e semelhantes em todos os grupos.

❖ **Ungprasert et al., 2017 – Meta-análise**

Esta meta-análise de estudos clínicos randomizados e controlados foi conduzida com o objetivo de comparar a eficácia do certolizumabe e agentes biológicos não anti-TNF (secuquinumabe e tofacitinibe) versus agentes biológicos anti-TNF antigos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe) em pacientes com EA sem uso prévio de anti-TNF, através da técnica de comparação indireta. Um total de 18 estudos foram selecionados para inclusão na meta-análise. Destes, 14 envolvendo biológicos anti-TNF antigos (2321 pacientes), dois envolvendo o secuquinumabe (405 pacientes), um envolvendo o certolizumabe (142 pacientes), e um estudo envolvendo o tofacitinibe (103 pacientes).

As características básicas dos pacientes eram semelhantes em todos os ensaios clínicos em relação ao sexo, idade média e atividade da doença. No entanto, a duração da doença variou consideravelmente entre os estudos, variando de 1,5 a 18,7 anos.

Os resultados dos 14 ensaios clínicos dos biológicos anti-TNF antigos foram reunidos e agrupados. A razão de chance (OR: *odds ratio*) em atingir resposta ASAS20, entre os pacientes tratados com biológicos anti-TNF antigos comparados com o placebo, foi de 4,31 (intervalo de confiança 95%: 3,57-5,20). A heterogeneidade estatística foi baixa e os resultados são apresentados na Figura 21.

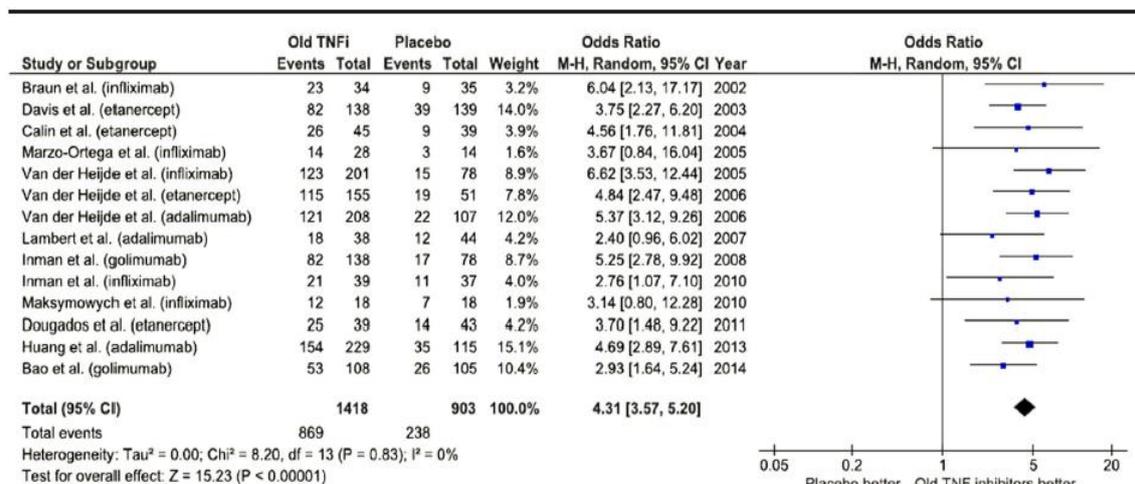


Figura 21. *Forest plot* dos biológicos anti-TNF antigos.

Os resultados dos dois ensaios clínicos do secuquinumabe foram agrupados e a razão de chance (OR: *odds ratio*) em atingir resposta ASAS20, entre os pacientes tratados com secuquinumabe comparados com o placebo, foi de 3,45 (IC: 95%: 2,23-5,35). A heterogeneidade estatística foi baixa e os resultados são apresentados na Figura 22.

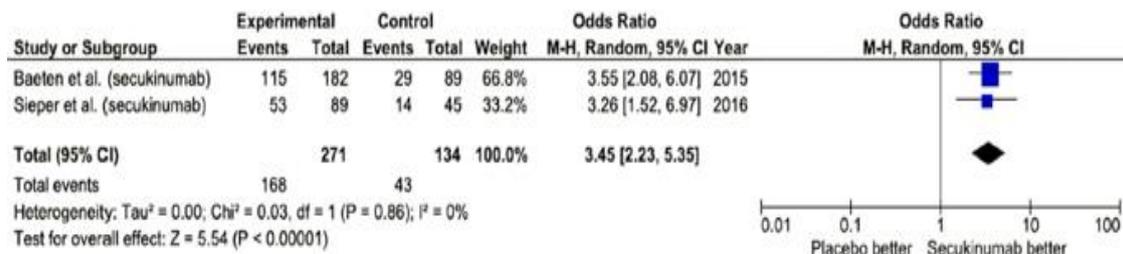


Figura 22. Forest plot do secuquinumabe.

Os tratamentos foram então comparados entre si usando placebo como o comparador comum e não houve diferença significativa em qualquer comparação com os valores de p variando de 0,12 a 0,74, conforme mostrado na Tabela 42.

Tabela 42. Comparação indireta entre os tratamentos.

Resposta ASAS 20 (comparação indireta)	OR (IC: 95%)	Valor p
Todos Anti-TNF antigos/certolizumabe	1,84 (0,86 – 3,94)	0,12
Todos Anti-TNF antigos/tofacitinibe	1,47 (0,64 – 3,34)	0,36
Todos Anti-TNF antigos/secuquinumabe	1,25 (0,78 – 2,01)	0,35
Secuquinumabe/certolizumabe	1,47 (0,63 – 3,43)	0,37
Secuquinumabe/tofacitinibe	1,17 (0,47 – 2,92)	0,74
Tofacitinibe/certolizumabe	1,26 (0,42 – 3,73)	0,68

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; TNF: fator de necrose tumoral.

5.9 Interpretação das evidências de eficácia e segurança

5.9.1 Eficácia

A eficácia clínica de secuquinumabe 150mg no tratamento da EA foi demonstrada em dois estudos multicêntricos, internacionais de fase III randomizados e controlados: MEASURE 2 e MEASURE 1. No total, estes estudos, controlados por placebo, incluíram 590 pacientes com EA ativa, apesar do tratamento com AINEs, MMCD-s e/ou anti-TNFs. Importante ressaltar que o uso de medicações concomitantes como AINEs foi permitido durante os estudos e, portanto, o braço placebo pode ser considerado como proxy do tratamento convencional.

Por tratarem-se de estudos com longo seguimento, 3 anos (MEASURE 2) e 5 anos (MEASURE 1), e com o objetivo de avaliar vários desfechos secundários, apresentamos também neste documento os resultados dos estudos de extensão de 3 anos [Baraliakos et al., 2018] e 4 anos [Braun et al., 2018] do MEASURE 1, bem como os resultados dos estudos de extensão de 2 anos [Ortega et al., 2017a] e 3 anos [Ortega et al., 2017b] do MEASURE 2. As evidências desses estudos complementam e consolidam os benefícios de longo prazo do secuquinumabe no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante.

Os estudos MEASURE 3 e MEASURE 4, também apresentados neste documento, avaliaram a eficácia do secuquinumabe em relação ao desfecho primário ASAS20, na semana 16, bem como outros desfechos secundários.

➤ **Medidas de desfechos**

O desfecho primário do MEASURE 1, MEASURE 2, MEASURE 3 e MEASURE 4 foi a resposta ASAS20 na semana 16. Os desfechos secundários incluíram, entre outros, as respostas ASAS40, BASDAI, ASAS 5/6, BASMI; BASFI, SF-36 PCS e ASQoL.

Desfecho primário: resposta ASAS20

- Ambos os estudos, MEASURE 2 e MEASURE 1 proporcionam evidência de um rápido início de ação de secuquinumabe 150mg, com eficácia sustentada a longo prazo.
- Na semana 16, 61% dos pacientes que receberam secuquinumabe 150mg atingiram a resposta ASAS20, tanto no MEASURE 2 como no MEASURE 1, comparado a 28% e 29% do grupo placebo, respectivamente ($p < 0,001$). Respostas significativas foram observadas em pacientes anti-TNF-naive e anti-TNF-IR.
- No estudo MEASURE 3, na semana 16, 58,1% dos pacientes que receberam secuquinumabe 150mg atingiram a resposta ASAS20 comparado a 36,8% do grupo do placebo ($p < 0,05$), com diferenciação observada já na primeira semana. Em análises de subgrupos, na semana 16, as taxas de resposta ASAS20 foram maiores em ambos os grupos do secuquinumabe vs. placebo, independentemente do status anti-TNF.

- Em MEASURE 4, na semana 16, o secuquinumabe 150mg apresentou taxas de resposta numericamente mais elevadas do que o placebo em relação ao desfecho primário da resposta ASAS20.

Desfechos secundários

- As medidas de desfechos secundários incluindo a resposta ASAS40, ASAS 5/6, BASDAI (alteração do *baseline*) e ASQoL (alteração do *baseline*) confirmaram a eficácia clínica de secuquinumabe 150mg sobre a atividade da doença e a qualidade de vida, com secuquinumabe demonstrando significativos benefícios em comparação ao placebo na semana 16. Novamente, os pacientes tratados com secuquinumabe apresentaram resposta sustentada a longo prazo, independentemente de serem pacientes anti-TNF-naive ou anti-TNF-IR.
- No estudo MEASURE 1, observou-se ausência da progressão radiográfica em 80% dos pacientes randomizados para secuquinumabe no *baseline* (alteração no mSASSS ≤ 0).
- No estudo MEASURE 3, foram observadas melhorias alcançadas com o secuquinumabe em todos os desfechos secundários na semana 16. Em análises de subgrupos, na semana 16, melhorias numéricas também foram observadas com o secuquinumabe nos resultados dos desfechos secundários (ASAS40, hsCRP, ASAS5 / 6, BASDAI e remissão parcial ASAS), independentemente do status anti-TNF.
- Em relação aos desfechos secundários, na semana 16, no estudo MEASURE 4, o secuquinumabe apresentou resultados numericamente melhores versus placebo.

Análise de subgrupos

- Secuquinumabe 150mg proporcionou melhoras significativas em comparação ao placebo tanto nos desfechos primários quanto nos secundários para os subgrupos analisados (anti-TNF-naive ou anti-TNF-IR).

Resultados de eficácia a longo prazo

- O estudo de extensão de 4 anos do MEASURE 1 [Braun et al., 2018] demonstrou a eficácia sustentada do secuquinumabe nos resultados clínicos e radiográficos a longo prazo. Melhorias clínicas foram mantidas em todos os desfechos, bem como ausência de progressão radiográfica, em quase 80% dos pacientes tratados com

secuquinumabe, até a semana 208. Esta constatação é consistente com o MEASURE 1 estudo principal, no qual aproximadamente 80% dos pacientes tratados com o secuquinumabe não apresentavam progressão radiográfica estrutural em até 2 anos. Melhorias sustentadas foram observadas nos subgrupos de pacientes anti-TNF-naive e anti-TNF-IR, com melhorias similares observadas em ambos os subgrupos em todos os desfechos, exceto nos desfechos ASAS40 e remissão parcial ASAS, onde as melhorias foram maiores em pacientes anti-TNF naive.

- O estudo de extensão de 3 anos do MEASURE 1 [Baraliakos et al., 2018] demonstrou melhorias clínicas sustentadas do secuquinumabe, até a semana 156, para todos os desfechos analisados. Melhorias sustentadas similares também foram observadas em pacientes anti-TNF-naive e anti-TNF-IR.
- No estudo de extensão de 3 anos do MEASURE 2 [Ortega et al., 2017b] o secuquinumabe demonstrou melhorias clínicas sustentadas até a semana 156, em todos os desfechos analisados, reforçando a eficácia a longo prazo do secuquinumabe no controle dos sinais e sintomas da EA. Melhorias sustentadas também foram observadas em pacientes anti-TNF-naive e anti-TNF-IR.
- O estudo de extensão de 2 anos do MEASURE 2 [Ortega et al., 2017a] também demonstrou melhoria clínica sustentada do secuquinumabe, por 104 semanas, em todos os desfechos de eficácia analisados, demonstrando a sustentabilidade a longo prazo dos benefícios da terapia. O secuquinumabe também demonstrou eficácia sustentada em pacientes anti-TNF-naive e anti-TNF-IR.
- No estudo MEASURE 4, os resultados clínicos observados, na semana 16, para os desfechos primários e secundários com secuquinumabe foram sustentados ou melhorados em 104 semanas de tratamento. As melhorias reportadas, nos subgrupos de pacientes estratificados em relação ao uso da terapia anti-TNF, também se mantiveram sustentadas ou melhoradas na semana 104.
- Em relação ao MEASURE 3, as melhorias clínicas observadas, na semana 16, em todos os desfechos analisados, com o secuquinumabe, mantiveram-se sustentadas na semana 52.

Eficácia comparativa: comparação indireta

- Tendo em vista a inexistência de estudos head-to-head comparando secuquinumabe 150mg com outros agentes biológicos, a eficácia relativa foi estimada pela realização de uma meta-análise em rede Bayesiana. Na meta-análise realizada pelo NICE, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre secuquinumabe e os demais comparadores, exceto com infliximabe 5mg/kg em relação a alteração do escore BASDAI; uma comparação que pode ser considerada pouco confiável devido às limitações do estudo de Giardina et al. (2010). Importante salientar que os resultados foram observados consistentemente em ambas as análises, isto é, considerando a população total (pacientes virgens de tratamento com biológicos e pacientes com uso prévio destes agentes) e na população virgem de tratamento com biológicos. Estes resultados demonstraram a eficácia comparável de secuquinumabe 150mg aos demais agentes biológicos na maioria dos desfechos clinicamente relevantes.
- Maksymowych e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática de comparação indireta com pareamento das populações dos estudos selecionados (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*), com o objetivo de comparar o secuquinumabe e adalimumabe em relação aos desfechos primários e secundários comuns entre os estudos MEASURE 1 / MEASURE 2 (secuquinumabe) e ATLAS (adalimumabe). Os resultados demonstraram que nas semanas 16 e 24 as taxas de resposta ASAS20 foram significativamente superiores para secuquinumabe 150mg, comparado ao adalimumabe e nas semanas 24 e 52 as taxas de resposta ASAS40 foram significativamente superiores para secuquinumabe, comparado ao adalimumabe. Em relação aos outros desfechos analisados, na semana 24, o secuquinumabe mostrou melhora significativamente superior vs. adalimumabe nos desfechos: avaliação da dor, enteses dolorosas e contagem das articulações edemaciadas, enquanto que o adalimumabe mostrou melhora significativamente superior na pontuação BASFI E BASDAI.
- Ungprasert e colaboradores (2017) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de comparar a eficácia de agentes biológicos não anti-TNF (secuquinumabe) vs. agentes biológicos anti-TNF antigos (infliximabe, etanercepte,

adalimumabe, golimumabe) em pacientes com EA sem uso prévio de anti-TNF, através da técnica de comparação indireta. A meta-análise demonstrou que a chance dos pacientes alcançarem resposta ASAS20 não foi significativamente diferente entre todos os agentes biológicos anti-TNF antigos e secuquinumabe.

5.9.2 Segurança

Secuquinumabe 150mg foi bem tolerado e nem o MEASURE 2 ou o MEASURE 1 mostraram algum sinal novo ou inesperado com relação ao perfil de segurança de secuquinumabe em comparação com a ampla evidência de segurança já existente para fármaco em outras indicações, especialmente a psoríase. Em ambos os estudos, o evento adverso (EA) mais comumente relatados foi a nasofaringite. No MEASURE 2, a incidência geral de EA até a semana 16 no grupo secuquinumabe 150mg foi comparável ao grupo placebo (65,3% vs. 63,5%, respectivamente). No MEASURE 1, houve uma taxa levemente maior de EA até a semana 16 no grupo secuquinumabe 150mg em comparação ao placebo (69,6% vs. 55,7%).

Os estudos de extensão de 3 e 4 anos do MEASURE 1 [Baraliakos et al., 2018; Braun et al., 2018] demonstraram que a incidência e gravidade dos eventos adversos foram consistentes com os resultados reportados nos estudos anteriores. Assim como, os estudos de extensão de 2 e 3 anos do MEASURE 2 [Ortega et al., 2017a; Ortega et al., 2017b] demonstraram um perfil de segurança e tolerabilidade do secuquinumabe consistente com os resultados reportados nos estudos anteriores. O perfil de segurança do secuquinumabe nos estudos MEASURE 3 e MEASURE 4 também foi consistente com os estudos reportados anteriormente sem o relato de qualquer sinal novo ou inesperado.

5.9.3 Força da evidência

Ambos os estudos MEASURE2 e MEASURE 1 são estudos internacionais, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. São os primeiros estudos de fase III a investigar o uso de secuquinumabe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante que não tenham respondido a

adequadamente à terapia convencional. A validade interna destes estudos é comprovada pelos seguintes aspectos:

- Ambos os estudos são de alta-qualidade conforme avaliação da qualidade descrita no item 4.3.4 deste documento.
- Todos os pacientes incluídos em ambos os estudos foram randomizados seguindo os procedimentos apropriados.
- Um número expressivo de pacientes foi incluído em ambos os estudos e, adicionalmente, as características destes pacientes refletem a população para o qual o secuquinumabe encontra-se aprovado.
- Um grande número de desfechos clínicos foi investigado incluindo avaliação da atividade da doença, função física, qualidade de vida, desfechos radiográficos e progressão da doença.
- Ambos os estudos reportaram resultados consistentes e mostraram diferenças significativas a favor de secuquinumabe vs. placebo para todos os desfechos avaliados (primário e secundário), exceto para a remissão parcial ASAS no MEASURE 2.

5.9.4 Limitações

Uma potencial limitação de validade externa do MEASURE 1 é que os pacientes foram tratados com dose de indução intravenosa que não reflete a dose aprovada (subcutânea). Contudo, esta não é considerada uma limitação importante. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) por meio do EPAR (*European Public Assessment Report*) de secuquinumabe reconheceu que as respostas ASA20 para secuquinumabe na espondilite anquilosante são significativas independente da via de administração [EMA, 2015], sugerindo que o estudo MEASURE 1 deve ser considerado como evidência relevante. Além disso, o impacto da exclusão do MEASURE 1 foi avaliado na meta-análise em rede. As análises de sensibilidade mostraram resultados similares quando o estudo foi ou não incluído.

Ambos os estudos MEASURE 2 e MEASURE 1 foram duplo-cegos e controlados por placebo até a semana 16. Após este período, os pacientes do grupo placebo foram re-randomizados para receber secuquinumabe. O duplo-cegamento foi mantido até a semana 52 e, após este período o cegamento foi retirado tanto para os pacientes quanto para a equipe profissional que conduziu o estudo até a semana 104. O fato de

que após a semana 16, o estudo não foi controlado por placebo não reduz a importância dos resultados obtidos, que foram sustentados ao longo do período de observação. Adicionalmente, os resultados na semana 52 do estudo utilizaram a análise por intenção de tratamento (ITT) que é sempre conservadora em relação ao braço do tratamento ativo. Além disso, é importante destacar o fato dos dados perdidos (*missing data*) terem sido incluídos como não-respondedores, o que reforça validade interna dos estudos. A remoção do cegamento após a semana 52 também não introduziria vieses uma vez que todos os pacientes já estavam recebendo o fármaco em estudo deste período em diante. Adicionalmente, o cancelamento do cegamento devido a re-randomização dos pacientes do grupo placebo para o tratamento ativo é similarmente uma característica dos estudos dos agentes compradores (anti-TNF) nesta indicação.

Por fim, os principais estudos de eficácia de secuquinumabe são limitados a comparação com placebo e não proporcionam evidência comparativa robusta de eficácia de secuquinumabe vs. os demais agentes biológicos.

5.10 Evidências complementares

Adicionalmente a eficácia de secuquinumabe em comparação ao adalimumabe no tratamento da EA também foi avaliada por outra análise de comparação indireta (MAIC – *Matched-adjusted indirect Comparison*) realizada por Betts e colaboradores (2016), que comparou secuquinumabe e adalimumabe demonstrou eficácia similar para as respostas ASAS20, ASAS40 e ASAS5/6. As diferenças médias (IC95%) entre adalimumabe e secuquinumabe em relação ao ASAS20, ASAS40 e ASAS5/6 foram: 2,3% (-12,8%, 17,5%), -0,4% (-14,1%, 13,4%), e -3,1% (-17,3%, 11,2%), respectivamente. O número necessário para tratar (NNT) para resultar em um respondedor adicional foi também comparável com adalimumabe e secuquinumabe: 2,9 vs 3,1 no ASAS20, 3,7 vs 3,7 no ASAS40, e 3,1 vs 2,8 no ASAS 5/6 [Betts et al., 2016].

Com relação a segurança, além dos dados do MEASURE 2 e MEASURE 1, está disponível na literatura científica ampla evidência do perfil de segurança sobre o uso de secuquinumabe em outras indicações, em especial no tratamento da psoríase em placas. Embora não sendo a mesma indicação proposta neste documento, a psoríase é

uma doença autoimune para a qual secuquinumabe também está aprovado pela ANVISA [Bula do produto – Anexo 3] e, portanto, dados sobre a segurança de secuquinumabe nesta população podem ser considerados relevantes. Conforme descrito na bula do produto [Anexo 3], quatro estudos de fase III controlados por placebo em psoríase em placas foram agrupados para avaliar a segurança do secuquinumabe em comparação ao placebo até 12 semanas após o início do tratamento. No total, 2.076 pacientes foram avaliados (692 pacientes com 150mg, 690 pacientes com 300 mg e 694 pacientes com placebo). As reações adversas ao medicamento relatadas mais frequentemente foram infecções do trato respiratório superior (mais frequentemente nasofaringite, rinite). A maioria dessas reações foi de intensidade leve ou moderada. No período controlado por placebo dos estudos de fase III em psoríase em placas, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento em decorrência de reações adversas foi de aproximadamente 1,2% no braço secuquinumabe e de 1,2% no braço placebo [Bula do produto – Anexo 3].

Vale ressaltar que o perfil de segurança de perfil secuquinumabe a longo prazo, em pacientes com psoríase em placas, foi avaliado no estudo FIXTURE [Langley et al., 2014]. O FIXTURE é um estudo de comparação direta (secuquinumabe vs. etanercepte) duplo-cego, envolvendo 1306 pacientes e 52 semanas de seguimento [Langley et al., 2014]. Os principais resultados estão resumidos a seguir e apresentados na Tabela 43.

- A incidência de eventos adversos durante o período de indução e durante todo o período de avaliação foram similares entre os grupos secuquinumabe e etanercepte.
- Os eventos adversos mais comuns com secuquinumabe foram nasofaringite, cefaleia e diarreia.
- Reações no local da aplicação foram menos comuns no grupo secuquinumabe em comparação ao grupo etanercepte, mas não foi feita avaliação de significância.
- As infecções por candida foram mais comuns no grupo secuquinumabe em comparação ao grupo etanercepte.
- As taxas de eventos adversos graves foram de 6,8 eventos por 100 pacientes-ano no grupo secuquinumabe 300mg, 6,0 eventos por 100 pacientes-ano no grupo secuquinumabe 150-mg, 7,0 eventos por 100 pacientes-ano no grupo etanercepte e 8,3 eventos por 100 pacientes-ano no grupo placebo.

- Interrupção do estudo por evento adverso foi mais comum no grupo etanercepte em comparação a qualquer grupo de secuquinumabe.

Tabela 43. FIXTURE: Ocorrência de eventos adversos durante todo período de avaliação (52 semanas).

	Secuquinumabe 300mg (N=467)	Secuquinumabe 150mg (N=469)	Etanercepte (N=323)	Placebo (N=327)
<i>Número de pacientes com evento (no. de casos por 100 pacientes-ano)</i>				
Pacientes com qualquer EA	376 (252,0)	364 (236,4)	253 (243,4)	168 (329,7)
Morte*	0	0	0	0
Eventos adversos graves não-fatais	27 (6,8)	24 (6,0)	20 (7,0)	7 (8,3)
Descontinuou o estudo devido a algum EA*	14	10	12	3
Infecção ou infestação	269 (105,4)	240 (91,9)	170 (91,4)	65 (89,5)
<i>Eventos adversos comuns (incidência > 5 por 100 pacientes-ano com para os grupos secuquinumabe combinados)</i>				
Nasofaringite	122 (35,2)	108 (31,4)	86 (35,7)	26 (32,8)
Dor de cabeça	58 (15,7)	47 (12,4)	40 (15,2)	24 (29,6)
Diarreia	38 (9,9)	36 (9,3)	22 (7,9)	7 (8,4)
Prurido	16 (4,0)	21 (5,3)	16 (5,7)	11 (13,2)
Artralgia	24 (6,0)	33 (8,5)	23 (8,2)	10 (12,1)
Infecções do trato respiratório superior	26 (6,6)	26 (6,6)	18 (6,4)	3 (3,5)
Dor nas costas	31 (7,9)	20 (5,1)	26 (9,3)	6 (7,1)
Tosse	30 (7,6)	15 (3,7)	12 (4,2)	4 (4,8)
Hipertensão	20 (5,0)	22 (5,6)	14 (4,9)	4 (4,7)
Náusea	11 (2,7)	10 (2,5)	7 (2,4)	7 (8,3)
Dor orofaríngea	25 (6,3)	20 (5,0)	10 (3,5)	7 (8,3)

EA, evento adverso. *Incidência ajustada pela exposição não calculada para óbitos ou descontinuação. Fonte: Langley et al., 2014.

6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Quadro 12 resume as recomendações para secuquinumabe no tratamento de pacientes com espondilite (EA) anquilosante das principais agências de ATS no mundo.

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

ATS; País	RECOMENDAÇÃO
<p>NICE; UK</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG517/documents/final-appraisal-determination-document</p> <p>[NICE, 2016b]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Secuquinumabe é recomendado dentro da autorização de mercado, como uma opção para tratamento da espondilite anquilosante em adultos cuja doença tenha respondido inadequadamente a terapia convencional [anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou anti-TNF] – A resposta clínica deve ser avaliada após a semana 16 e o tratamento deve continuar somente se houver clara evidência de resposta definida como a redução no escore BASDAI para 50% do valor de pré-tratamento ou em duas ou mais unidades e uma redução na dor espinal medida pela escala visual analógica (VAS) em 2cm ou mais.
<p>CADTH; Canadá</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0475_complete_Cosentyx_AS_Aug-25-16.pdf</p> <p>[CADTH, 2016]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – O CDEC (<i>Canadian Drug Expert Committee</i>) recomendou o reembolso de secuquinumabe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante (EA) que tenham respondido inadequadamente a terapia convencional se o custo anual de tratamento de EA com secuquinumabe não exceder o custo anual de tratamento com o biológico reembolsado de menor custo.
<p>SMC; Escócia</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_FINAL_June_2016_for_website.pdf</p> <p>[SMC, 2016]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Recomendado em junho de 2016 na indicação autorizada.
<p>PBS; Austrália</p> <p>http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-pbac-march-2016</p> <p>[PBS, 2016]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Recomendado em março de 2016 na indicação autorizada.
<p>AEMPS; Espanha</p> <p>https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT-cosentyx-secukinumab.pdf</p> <p>[AEMPS, 2016]</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Tratamento de pacientes com EA que não tenham respondido a terapia sistêmica convencional. Uma vez não foram encontradas diferenças significativas entre eficácia e segurança de secuquinumabe em comparação as demais alternativas, a escolha se baseará fundamentalmente na eficiência.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Objetivo

O propósito desta análise é determinar o valor econômico de secuquinumabe no tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos em comparação aos biológicos disponíveis no SUS (agentes anti-TNF).

7.2 Tipo de análise e justificativa

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

7.3 Perspectiva

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

7.4 População-alvo

A população-alvo incluiu os pacientes adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa.

7.5 Horizonte de tempo

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

7.6 Taxa de desconto

Não se aplica.

7.7 Comparadores

Esta análise compara os custos de secuquinumabe com os outros agentes biológicos atualmente incorporados pelo SUS para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa: adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe.

7.8 Regime posológico

O regime posológico adotado para cada um dos agentes biológicos, comparados nesta análise, para o tratamento de pacientes com espondilite anquilosante, está apresentado na Tabela 44. Considerou-se que um ano-calendário corresponde a 48 semanas de tratamento.

Tabela 44. Número de aplicações por paciente por ano.

Tratamento biológico	Posologia	# unidades farmacêuticas	# unidades farmacêuticas
		Ano 1	Ano 2*
Adalimumabe ¹	40mg, por via subcutânea, a cada 14 dias.	24	24
Certolizumabe ¹	400mg, por via subcutânea, administrada como duas injeções de 200mg nas semanas 0, 2 e 4, e depois, 200mg, a cada 2 semanas.	27	24
Etanercepte ¹	50mg, por via subcutânea, a cada semana.	48	48
Golimumabe ¹	50mg, por via subcutânea, uma vez ao mês.	12	12
Infliximabe ¹ - nº frascos-ampola de 100mg/10mL	5mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e depois, a cada oito semanas.	33	24
Secuquinumabe ¹ – nº canetas preenchidas de 150mg/mL	A dose recomendada é de 150mg , por via subcutânea, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.	15	12

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

A dose de infliximabe foi calculada utilizando como premissa uma média corporal de 70 kg. Um paciente que requer uma fração de ampola, foi assumido receber ampola completa do medicamento. Baseado nessas considerações e na média de dose recomendada de 5mg/kg utilizando 100 mg de pó liofilizado para solução, são necessárias 4 ampolas para ser administradas por dose, conforme Tabela 45.

Tabela 45. Número de ampolas utilizadas por aplicação de infliximabe.

Tratamento	Peso corporal (kg)	Fracionamento considerado?	Número de ampolas por aplicação
Infliximabe	70	Não	4

7.9 Custos

Nesta análise, foram considerados somente os custos de aquisição dos medicamentos sob a perspectiva do SUS, conforme Tabela 46. Assumiu-se que os demais custos diretos não diferem significativamente entre os tratamentos, portanto, não foram incluídos.

Tabela 46. Custos unitários de aquisição de medicamentos biológicos.

Tratamento biológico	Custo unitário de aquisição pelo Ministério da Saúde (R\$)	Fonte
Adalimumabe	477,34	DOU 21/12/2018
Certolizumabe	453,00	DOU 13/12/2018
Etanercepte	291,20	DOU 02/03/2018
Golimumabe	1.166,03	DOU 11/12/2018
Infliximabe	882,13	DOU 29/12/2017
Secuquinumabe	634,00*	DOU 24/12/2018

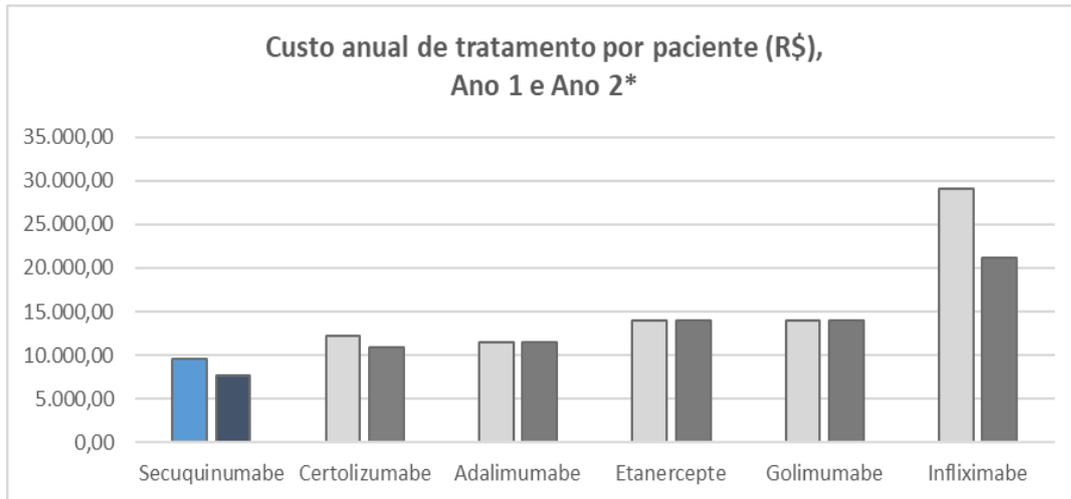
*Por caneta preenchida de secuquinumabe 150mg/mL.

7.10 Resultados do caso base

O custo anual do tratamento com secuquinumabe, por paciente, em comparação aos demais biológicos atualmente disponibilizados pelo SUS para o tratamento da EA, estão apresentados na Tabela 47 e na Figura 23.

Tabela 47. Custo anual do tratamento por paciente.

Tratamento biológico	Custo por paciente Ano 1 (R\$)	Diferença (R\$)	Custo por paciente Ano 2* (R\$)	Diferença (R\$)
Secuquinumabe	9.510,00	-	7.608,00	-
Certolizumabe	12.231,00	-2.721,00	10.872,00	-3.264,00
Adalimumabe	11.456,16	-1.946,16	11.456,16	-3.848,16
Etanercepte	13.977,60	-4.467,60	13.977,60	-6.369,60
Golimumabe	13.992,36	-4.482,36	13.992,36	-6.384,36
Infliximabe	29.110,29	-19.600,29	21.171,12	-13.563,12



*Ano 2: do segundo ano em diante.

Figura 23. Custo anual de tratamento por paciente com espondilite anquilosante.

7.11 Análise de sensibilidade

Com o objetivo de testar a robustez do modelo, uma análise determinística foi realizada na qual o impacto nos resultados foi avaliado por meio da variação de um parâmetro por vez enquanto os demais permaneceram constantes.

Sendo assim, 3 parâmetros foram variados conforme mostra o Quadro 13.

Quadro 13. Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade.

Parâmetro	Descrição
Número de semanas no ano-calendário	Caso base: 48 semanas. Análise de sensibilidade: 52 semanas. Neste cenário, o total de unidades farmacêuticas necessárias por paciente no Ano 1 é alterado para: adalimumabe (de 24 para 26), certolizumabe (de 27 para 29), etanercepte (de 48 para 52), infliximabe (de 33 para 35) e secuquinumabe (de 15 para 16). Não há alteração para golimumabe (12 unidades). Nos anos subsequentes: adalimumabe (de 24 para 26), certolizumabe (de 24 para 26), etanercepte (de 48 para 52), infliximabe (de 24 para 26). Não há alteração para golimumabe (12 unidades) e secuquinumabe (12 unidades).
Peso corporal médio	Caso base: 70 Kg. Análise de sensibilidade: 60 kg. Neste cenário o número de ampolas de infliximabe necessárias por aplicação altera de 4 ampolas para 3 ampolas.
Custo de aquisição dos comparadores	Caso base: custo de aquisição do Ministério da Saúde. Análise de sensibilidade: redução de 10% no custo de aquisição dos seguintes medicamentos: adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Manutenção do custo de aquisição de secuquinumabe.

As Tabelas 48-50 mostram os resultados com a variação dos parâmetros apresentados acima.

Tabela 48. Análise de sensibilidade: ano-calendário de 52 semanas.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	CUSTO POR PACIENTE	CUSTO POR PACIENTE
	ANO 1 (R\$)	ANO 2* (R\$)
Adalimumabe	12.410,84	12.410,84
Certolizumabe	13.137,00	11.778,00
Etanercepte	15.142,40	15.142,40
Golimumabe	13.992,36	13.992,36
Infliximabe	30.874,55	22.935,38
Secuquinumabe	10.144,00	7.608,00

*Ano 2: do segundo ano em diante.

Tabela 49. Análise de sensibilidade: peso corporal médio de 60Kg.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	CUSTO POR PACIENTE	CUSTO POR PACIENTE
	ANO 1 (R\$)	ANO 2* (R\$)
Adalimumabe	11.456,16	11.456,16
Certolizumabe	12.231,00	10.872,00
Etanercepte	13.977,60	13.977,60
Golimumabe	13.992,36	13.992,36
Infliximabe	21.832,72	15.878,34
Secuquinumabe	9.510,00	7.608,00

*Ano 2: do segundo ano em diante.

Tabela 50. Análise de sensibilidade: redução de 10% no custo de aquisição dos comparadores.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	CUSTO POR PACIENTE	CUSTO POR PACIENTE
	ANO 1 (R\$)	ANO 2* (R\$)
Adalimumabe	10.310,54	10.310,54
Certolizumabe	11.007,90	9.784,80
Etanercepte	12.579,84	12.579,84
Golimumabe	12.593,12	12.593,12
Infliximabe	26.199,26	19.054,01
Secuquinumabe	9.510,00	7.608,00

*Ano 2: do segundo ano em diante.

7.12 Conclusão

Os resultados mostram que secuquinumabe é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada às alternativas de biológicos já incorporadas no SUS para o tratamento da espondilite anquilosante. Tomando-se como base apenas a dose de manutenção (a partir do segundo ano de tratamento), a economia gerada por ano por paciente pode variar de 30% (vs. certolizumabe) a 64% (vs. infliximabe). A análise de sensibilidade determinística reforça que secuquinumabe é a alternativa mais econômica quando comparada aos demais biológicos já disponibilizados pelos SUS em todos os cenários avaliados.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Objetivo

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

8.2 Método

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

8.2.1 População de pacientes tratados no SUS

Foi desenvolvido um modelo de Markov que simula o fluxo atual de tratamento com biológicos no SUS dos pacientes com espondilite anquilosante, conforme Figura 24. Neste modelo, os pacientes transitam entre o primeiro, segundo ou terceiro agente biológico. A cada ciclo de um ano, o paciente pode manter-se em tratamento com o mesmo agente biológico ou migrar para um próximo agente biológico.



Figura 24. Desenho do modelo de Markov.

De acordo com o atual PCDT, na falha de tratamento com o 1º agente biológico, o paciente pode migrar para um 2º e na falha deste, para um 3º biológico.

O número de pacientes com espondilite anquilosante atualmente tratados com terapia biológica no SUS foi calculado com base nas informações de demanda de medicamentos coletada da base de dados oficial do SUS (DATASUS). De acordo com esses dados, até novembro de 2018, haviam 21.000 pacientes, com espondilite anquilosante, tratados com biológicos no SUS, sendo 53% (11.171) tratados com adalimumabe, 29% (6.032) com etanercepte, 5% (1.127) com golimumabe e 13% (2.670) com o infliximabe. A partir do DATASUS, foram obtidos também os números de pacientes atualmente tratados com cada agente biológico, distribuídos entre 1°, 2° e 3° agente biológico, conforme descrito na Tabela 51.

Tabela 51. Número de pacientes tratados com biológicos (DATASUS, nov/2018).

Tratamento biológico	1° agente	2° agente	3° agente	Total
Adalimumabe	10.010	1.039	122	11.171
Etanercepte	4.982	932	118	6.032
Golimumabe	683	295	149	1.127
Infliximabe	2.019	503	148	2.670
Total	17.694	2.769	537	21.000

Uma vez que os dados do DATASUS são referentes a novembro/2018, e considerando que o Ano 1 da análise é o ano de 2020, executou-se 1 ciclo do modelo a fim de se estimar a população do ano base (2019), que inclui secuquinumabe, após falha de pelo menos um agente anti-TNF, e certolizumabe, que em dezembro de 2017, teve publicada sua recomendação positiva de incorporação no SUS em decisão final da CONITEC. Assim, a Tabela 52 apresenta o número de pacientes tratados com cada agente biológico, distribuídos entre 1°, 2° e 3° agente biológico, para o cenário base.

Tabela 52. Número de pacientes tratados com biológicos (ano base).

Tratamento biológico	1° agente	2° agente	3° agente	Total
Adalimumabe	9.904	1.414	249	11.567
Certolizumabe	390	212	33	635
Etanercepte	4.723	1.553	220	6.496
Golimumabe	1.038	366	166	1.570
Infliximabe	2.001	794	201	2.996
Secuquinumabe	1.037	1.416	222	2.675
Total	19.093	5.755	1091	25.939

8.2.2 População de novos pacientes elegíveis a terapia biológica

Para o presente modelo, foi considerada a entrada de novos pacientes que migram para a 1ª terapia biológica. Conforme o DATASUS, no período de 12 meses anteriores a novembro/2018, houve a entrada de 4.889 pacientes novos elegíveis a biológicos no SUS, sendo 54% tratados com adalimumabe, 21% com etanercepte, 14% golimumabe e 11% infliximabe.

Para o padrão de entrada de novos pacientes a cada ciclo, utilizou-se que, do total de novos pacientes, 38% migram para adalimumabe, 15% para etanercepte, 13% para golimumabe, 10% para infliximabe e 10% certolizumabe. No cenário proposto, o padrão de entrada de novos pacientes a partir do ano 1 é de 34% para adalimumabe, 13% para etanercepte, 9% para golimumabe, 7% para infliximabe, 7% certolizumabe e 30% secuquinumabe, conforme Tabela 53.

Tabela 53. Taxa de distribuição de novos pacientes.

Tratamento biológico	Cenário Atual (secuquinumabe apenas após falha de anti-TNF)	Cenário Proposto (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)*
Adalimumabe	49%	34%
Certolizumabe	10%	7%
Etanercepte	19%	13%
Golimumabe	13%	9%
Infliximabe	10%	7%
Secuquinumabe	-	30%

*A partir do Ano 1, para o ano base é aplicada a mesma taxa de distribuição do cenário atual.

Adicionalmente, foi considerado ainda que a população de novos pacientes cresce ano a ano em aproximadamente 1%, conforme o crescimento populacional estimado pelo IBGE (2013), e apresentado na Tabela 54.

Tabela 54. Total de novos pacientes elegíveis a biológico nos próximos 5 anos.

A) Cenário atual (secuquinumabe após falha de anti-TNF)						
Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe	2.400	2.424	2.448	2.473	2.497	2.522
Certolizumabe	494	499	504	509	514	519
Etanercepte	933	943	952	962	971	981
Infliximabe	622	628	635	641	647	654
Golimumabe	489	494	499	504	509	514
Total	4.938	4.987	5.037	5.088	5.138	5.190

B) Cenário proposto (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)						
Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe	2.400	1.697	1.714	1.731	1.748	1.766
Certolizumabe	494	349	353	356	360	363
Etanercepte	933	660	666	673	680	687
Infliximabe	622	440	444	449	453	458
Golimumabe	489	346	349	353	356	360
Secuquinumabe	0	1.496	1.511	1.526	1.542	1.557
Total	4.938	4.987	5.037	5.088	5.138	5.190

8.2.3 Migração de pacientes entre as terapias biológicas

Segundo informações do DATASUS, no período de janeiro/2008 a novembro/2018, 15% a 24% dos pacientes trocam de uma terapia biológica para outra. Para simplificar o modelo, adotou-se a mesma taxa de 20% de migração anual dos pacientes em tratamento com o 1º agente biológico para um 2º biológico, ou do 2º para um 3º biológico. Conforme o DATASUS, o padrão de migração entre um agente biológico e outro, difere de acordo o medicamento, conforme mostrado na Tabela 55.

Tabela 55. Padrão de migração atual entre as terapias biológicas.

Agente atual:	Taxa de migração para agente seguinte			
	Adalimumabe	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe
Adalimumabe	--	65,70%	8,40%	25,90%
Etanercepte	76,30%	--	5,30%	18,40%
Golimumabe	55,50%	27,80%	--	16,70%
Infliximabe	60,00%	35,20%	4,80%	--

Não foi possível a obtenção do padrão de migração dos biológicos para o certolizumabe e secuquinumabe, dada a indisponibilidade destas informações. Portanto, adotou-se primeiramente como premissa que, do total de pacientes que trocam de terapia biológica, 10% migram para o certolizumabe, conforme Tabela 56.

Tabela 56. Padrão de migração entre as terapias biológicas (premissa de migração de certolizumabe).

1° biológico:	Taxa de migração para 2° agente biológico				
	Adalimumabe	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe	Certolizumabe
Adalimumabe	--	59,13%	7,56%	23,31%	10,00%
Etanercepte	68,67%	--	4,77%	16,56%	10,00%
Golimumabe	49,95%	25,02%	--	15,03%	10,00%
Infliximabe	54,00%	31,68%	4,32%	--	10,00%
Certolizumabe	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%	--

A partir da premissa de migração para certolizumabe (Tabela 56), assumiu-se para o presente modelo, para ambos cenários, que do total de pacientes que descontinuem o tratamento com biológicos e migram para outro biológico, 40% migram para o secuquinumabe, conforme apresentado na Tabela 57.

Tabela 57. Padrão de migração entre as terapias biológicas.

1° biológico:	Taxa de migração para 2° agente biológico					
	Adalimumabe	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe	Certolizumabe	Secuquinumabe
Adalimumabe	-	35,48%	4,54%	13,99%	6,00%	40,00%
Certolizumabe	41,20%	-	2,86%	9,94%	6,00%	40,00%
Etanercepte	29,97%	15,01%	-	9,02%	6,00%	40,00%
Golimumabe	32,40%	19,01%	2,59%	-	6,00%	40,00%
Infliximabe	15,00%	15,00%	15,00%	15,00%	-	40,00%
Secuquinumabe	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	-

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

8.2.4 Número total de pacientes estimados

De acordo com as premissas adotadas no modelo, para cada biológico, foi estimado o número de pacientes novos (tratados com o 1° biológico), o número de pacientes que migraram de outra terapia biológica em fase de indução (1° ano de tratamento), e o número de pacientes com mais de um ano de tratamento com biológico (>1 ano), ou seja, na fase de manutenção, conforme detalhado na Tabela 58 (cenário atual) e na Tabela 59 (cenário proposto).

Tabela 58. Estimativa do número total de pacientes do cenário atual (secuquinumabe após falha de anti-TNF).

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe:						
- Novos	2.400	2.424	2.448	2.473	2.497	2.522
- ≤ 1 ano	709	782	852	917	977	1.032
- >1 ano	8.961	9.706	10.411	11.087	11.745	12.389
- Total	12.070	12.912	13.711	14.477	15.219	15.944
Certolizumabe:						
- Novos	494	499	504	509	514	519
- ≤ 1 ano	246	355	448	528	595	654
- >1 ano	0	598	1.194	1.793	2.397	3.009
- Total	739	1.452	2.146	2.830	3.507	4.181
Etanercepte:						
- Novos	933	943	952	962	971	981
- ≤ 1 ano	909	1.040	1.160	1.267	1.364	1.451
- >1 ano	4.849	5.397	5.982	6.602	7.252	7.930
- Total	6.692	7.380	8.094	8.830	9.587	10.362
Golimumabe:						
- Novos	622	628	635	641	647	654
- ≤ 1 ano	147	255	346	423	488	544
- >1 ano	931	1.394	1.876	2.376	2.893	3.423
- Total	1.701	2.277	2.857	3.440	4.028	4.621
Infliximabe:						
- Novos	489	494	499	504	509	514
- ≤ 1 ano	444	583	703	808	899	978
- >1 ano	2.166	2.519	2.948	3.442	3.992	4.589
- Total	3.099	3.596	4.150	4.754	5.400	6.081
Secuquinumabe:						
- Novos	0	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	1.637	1.954	2.228	2.464	2.669	2.847
- >1 ano	0	1.354	2.776	4.254	5.779	7.343
- Total	1.637	3.308	5.004	6.719	8.448	10.189
Total Geral	25.938	30.925	35.962	41.050	46.188	51.378

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

Tabela 59. Estimativa do número total de pacientes (secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica).

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe:						
- Novos	2.400	1.697	1.714	1.731	1.748	1.766
- ≤ 1 ano	709	782	863	955	1.050	1.145
- >1 ano	8.961	9.706	9.829	10.043	10.350	10.745
- Total	12.070	12.185	12.406	12.729	13.148	13.656
Certolizumabe:						
- Novos	494	349	353	356	360	363
- ≤ 1 ano	246	355	492	604	695	771
- >1 ano	0	598	1.075	1.612	2.190	2.797
- Total	739	1.302	1.919	2.571	3.245	3.931
Etanercepte:						
- Novos	933	660	666	673	680	687
- ≤ 1 ano	909	1.040	1.152	1.261	1.366	1.463
- >1 ano	4.849	5.397	5.756	6.186	6.685	7.250
- Total	6.692	7.097	7.575	8.120	8.731	9.400
Golimumabe:						
- Novos	622	440	444	449	453	458
- ≤ 1 ano	147	255	392	505	598	674
- >1 ano	931	1.394	1.725	2.141	2.615	3.132
- Total	1.701	2.089	2.562	3.094	3.666	4.264
Infliximabe:						
- Novos	489	346	349	353	356	360
- ≤ 1 ano	444	583	729	855	963	1.056
- >1 ano	2.166	2.519	2.830	3.249	3.753	4.327
- Total	3.099	3.448	3.908	4.456	5.073	5.743
Secuquinumabe:						
- Novos	0	1.496	1.511	1.526	1.542	1.557
- ≤ 1 ano	1.637	1.954	2.108	2.228	2.321	2.396
- >1 ano	0	1.354	3.973	6.325	8.463	10.431
- Total	1.637	4.804	7.592	10.079	12.326	14.384
Total Geral	25.938	30.925	35.962	41.050	46.188	51.378

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

8.2.5 Custo dos medicamentos

O custo anual total dos medicamentos (Tabela 60) foi estimado multiplicando-se o número de unidades farmacêuticas anuais pelo custo por unidade de cada medicamento. Para a estimativa de unidades anuais, considerou-se que um ano-calendário corresponde a 48 semanas de tratamento, baseado no esquema de administração em bula dos medicamentos adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e secuquinumabe. Quanto ao custo por unidade farmacêutica

(caneta preenchida, frasco-ampola, seringa preenchida), foi considerado o preço de aquisição dos medicamentos sob a perspectiva do SUS.

Tabela 60. Custo anual total dos medicamentos.

Tratamento biológico	# unidades farmacêuticas		Custo unitário (R\$) (&)	Custo anual	
	Ano 1	Ano 2*		Ano 1 (R\$)	Ano 2* (R\$)
Adalimumabe	24	24	477,64	11.456,16	11.456,16
Certolizumabe	27	24	453,00	12.231,00	10.872,00
Etanercepte	48	48	291,20	13.977,60	13.977,60
Golimumabe	12	12	1.166,03	13.992,36	13.992,36
Infliximabe¹					
– n° frascos-ampola de 100mg/10mL	33	24	882,13	29.110,29	21.171,12
Secuquinumabe					
– n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	15	12	634,00	9.510,00	7.608,00

¹ A dose de infliximabe foi calculada utilizando uma média corporal de 70 kg, ou seja, 4 ampolas por paciente. (&) Diário Oficial da União (DOU) referente à compra realizada pelo Ministério da Saúde de adalimumabe (DOU 21/12/2018), certolizumabe (DOU 13/12/2018), etanercepte (DOU 02/03/2018), golimumabe (DOU 11/12/2018), infliximabe (DOU 29/12/2017), secuquinumabe (DOU 24/12/2018). *Ano 2: do segundo ano em diante.

8.3 Resultados do caso base

De acordo com o modelo, estima-se que o reposicionamento de secuquinumabe no SUS já na primeira etapa de terapia biológica gere uma economia anual de aproximadamente R\$ 77 milhões ao longo de cinco anos – Tabela 61.

Tabela 61. Resultados do caso base.

CENÁRIO ATUAL (secuquinumabe apenas na falha de anti-TNF)						
Tratamento	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
ADA	138.280.418,95	147.925.799,77	157.073.249,49	165.848.397,12	174.349.660,03	182.654.134,66
CER	9.042.928,70	16.944.500,55	24.628.800,09	32.171.948,62	39.631.362,55	47.050.221,06
ETN	93.533.820,35	103.157.036,94	113.134.933,67	123.427.681,26	134.002.064,66	144.830.479,23
GOL	23.797.316,70	31.861.072,78	39.971.832,19	48.138.332,52	56.367.437,10	64.664.570,18
INF	73.010.289,08	84.670.808,99	97.411.008,15	111.063.377,99	125.491.534,05	140.584.539,72
SEC	15.568.250,40	28.885.173,29	42.308.419,88	55.802.633,44	69.347.745,47	82.934.328,66
TOTAL	353.233.024,18	413.444.392,32	474.528.243,47	536.452.370,96	599.189.803,86	662.718.273,52
CENÁRIO PROPOSTO (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)						
Tratamento	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
ADA	138.280.418,95	139.595.523,99	142.123.284,13	145.822.463,81	150.624.779,78	156.447.419,26
CER	9.042.928,70	15.114.521,97	22.013.557,38	29.258.586,35	36.710.460,41	44.274.602,85
ETN	93.533.820,35	99.204.477,12	105.875.582,32	113.504.989,93	122.033.242,99	131.392.242,29
GOL	23.797.316,70	29.223.250,36	35.846.277,01	43.293.714,30	51.297.301,05	59.666.368,35
INF	73.010.289,08	80.358.937,92	91.304.147,14	103.932.675,15	117.869.100,96	132.828.196,35
SEC	15.568.250,40	43.113.851,46	64.647.444,61	83.820.989,22	101.124.232,87	116.949.496,78
TOTAL	353.233.024,18	406.610.562,83	461.810.292,60	519.633.418,77	579.659.118,05	641.558.325,88
DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO						
	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Impacto (R\$)	0,00	-6.833.829,49	-12.717.950,87	-16.818.952,19	-19.530.685,81	-21.159.947,64
Impacto (%)	0%	-2%	-3%	-3%	-3%	-3%

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

8.3.1 Análises de sensibilidade univariada e bivariada

Com o objetivo de minimizar as incertezas do modelo, outros cenários foram simulados conforme descritos na Tabela 62.

Tabela 62. Parâmetros testados nas análises de sensibilidade.

Parâmetro	Base	Mínimo	Máximo
Taxa de pacientes que trocam para o 2° ou 3° agente biológico	20%	15%	24%
Taxa de tratamento de novos pacientes com secuquinumabe	30%	20%	40%
Taxa de migração dos biológicos para secuquinumabe	40%	30%	50%
Redução no custo de aquisição dos comparadores	-	-10%	
Número de semanas no ano-calendário	48	52	
Redução no custo de aquisição dos comparadores	-	-10%	
Taxa de descontinuação sem troca da 1ª e 2ª etapa/ 3ª etapa*	-	6%/26%	
Taxa de migração dos biológicos para secuquinumabe e taxa de tratamento de novos pacientes com secuquinumabe	-	100%	

* De acordo com Glintborg e colaboradores (2010), 26% de pacientes com espondilite anquilosante descontinuem o uso do primeiro medicamento anti-TNF depois de um ano de tratamento. Definiu-se uma taxa de descontinuação de 26% para a análise de sensibilidade, que foi aplicada para as 3 etapas de terapias biológicas a cada ciclo do modelo. Sendo que, para o cálculo da descontinuação sem troca na falha do 1° e do 2° agente biológico subtraiu-se a taxa de migração anual entre terapias biológicas (20%) da taxa de descontinuação (26%), resultando em uma taxa de descontinuação sem troca de 6%. Na falha do 3° biológico, aplicou-se a taxa de descontinuação de 26% para a descontinuação sem troca.

A Tabela 63 mostra os resultados dos cenários avaliados nas análises de sensibilidade. A Figura 25 apresenta o diagrama em tornado dos resultados acumulados nos 5 anos de horizonte temporal.

Tabela 63. Resultados da análise de sensibilidade.

DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Caso base	-6.833.829,49	-12.717.950,87	-16.818.952,19	-19.530.685,81	-21.159.947,64
% troca de biológico:					
15%	-6.833.829,49	-13.339.072,44	-18.414.572,50	-22.297.626,34	-25.186.058,22
24%	-6.833.829,49	-12.221.053,62	-15.596.851,63	-17.492.928,38	-18.300.393,80
% novos pacientes com secuquinumabe:					
20%	-4.555.886,33	-8.478.633,92	-11.212.634,79	-13.020.457,20	-14.106.631,76
40%	-9.111.772,66	-16.957.267,83	-22.425.269,59	-26.040.914,41	-28.213.263,52
% migração para secuquinumabe:					
30%	-6.833.829,49	-12.911.873,79	-17.346.098,82	-20.480.082,54	-22.585.016,20
50%	-6.833.829,49	-12.524.027,96	-16.306.001,42	-18.631.010,53	-19.845.296,46
Número de semanas no ano - Calendário:					
52 semanas	-7.305.700,07	-14.319.449,41	-19.256.497,70	-22.562.023,10	-24.585.151,03
Redução no custo de aquisição dos comparadores:					
10%	-4.727.578,73	-9.212.253,31	-12.335.221,39	-14.399.968,49	-15.642.436,06
% descontinuação sem troca da 1ª e 2ª etapa / 3ª etapa:					
10%/30%	-6.833.829,49	-12.219.934,71	-15.645.655,16	-17.710.886,25	-18.853.336,91
% migração para secuquinumabe e % novos pacientes com secuquinumabe:					
100%	-22.779.431,64	-38.514.711,30	-46.252.416,67	-48.692.903,15	-47.777.594,31

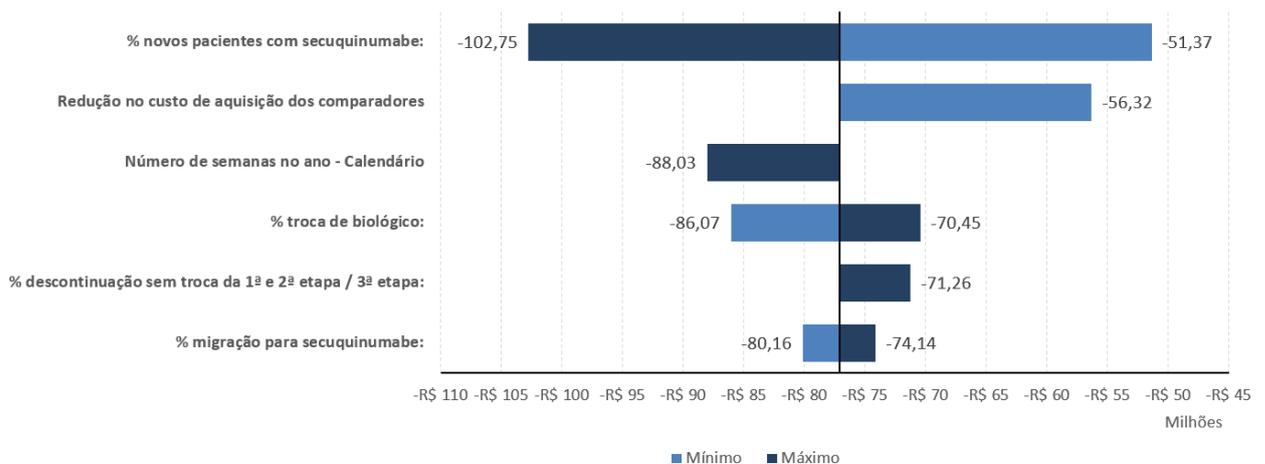


Figura 25. Diagrama em tornado referente à análise de sensibilidade univariada

Dentro os parâmetros de análise univariada, a maior economia de recursos (R\$ 102.748.488,00) ocorreria no cenário em que 40% dos novos pacientes fossem atribuídos ao tratamento de secuquinumabe e a menor economia (R\$ 51.374.244,00) ocorreria no cenário contrário, de 20% dos novos pacientes atribuídos ao secuquinumabe. Os cenários 30% e 50% de taxa de migração dos biológicos para secuquinumabe apresentaram economia de, respectivamente, R\$ 80.156.900,84 e R\$ 74.140.165,87.

8.4 Conclusão

A estimativa de impacto orçamentário mostrou que o reposicionamento do secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica tem o potencial de gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano, atingindo cerca de R\$ 77 milhões ao longo de cinco anos.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AEMPS- Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. (2016). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Secukinumab en espondilitis anquilosante. Indicación: Espondilitis anquilosante. AEMPS, 2016 [accessed 18.02.19]. Available from: (<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cosentyx-secukinumab.pdf>).

AKKOC, N. & GUL, A. (2011). Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 13, 388-94.

ALKAN, B.M., FIDAN F., ERTEN S., et al. (2013). Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Modern Rheumatology*, 23, 1101-7.

AMOR B., DOUGADOS, M., LISTRAT V., et al. (1995). Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed*, 62, 10-5.

APPEL, H., MAIER, R., WU, P., et al. (2011). Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*, 13, R95.

BAETEN, D. et al. (2015). Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 26, p. 2534–2548.

BAETEN, D. et al. (2016). Secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis: comparative effectiveness results versus currently licensed biologics from a network meta-analysis [Poster Presentation SAT0390]. *Ann Rheum Dis*, 75:809-810. doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.2044.

BAKLAND, G. & NOSSENT, H. C. (2013). Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Current Rheumatology Reports*, 15, 351.

BAKLAND, G., GRAN, J. T. & NOSSENT, J. C. (2011). Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*, 70, 1921-5.

BAKLAND, G., NOSSENT, H. C. & GRAN, J. T. (2005). Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum*, 53, 850-5.

BARALIAKOS, X. & BRAUN, J. (2012). Biologic therapies for spondyloarthritis: what is new? *Curr Rheumatol Rep*, 14, 422-7.

BARALIAKOS, X., LISTING, J., RUDWALEIT, M., et al. (2007). Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis*, 66, 910-5.

BARALIAKOS, X., KIVITZ, A. J., DEODHAR, A. A., et al. (2018). Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the phase 3 MEASURE 1 trial. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36:50-55.

BARALIAKOS, X., BRAUN, J., SIEPER J., et al. (2015). Secukinumab Reduces Sacroiliac Joint and Spinal Inflammation in Patients with Ankylosing Spondylitis: MRI Data from a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (MEASURE 1). *EULAR 2015* (Online accepted). Rome.

BENEGAS, M., MUNOZ-GOMARIZ, E., FONT, P., et al. (2012). Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *Journal of Rheumatology*, 39, 2315-20.

BENNETT, A. N., MCGONAGLE, D., O'CONNOR, P., et al. (2008). Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*, 58, 3413-8.

BETTS, K.A., MITTAL, M., SONG, J. et al. (2016). Relative Efficacy of Adalimumab versus Secukinumab in Active Ankylosing Spondylitis: A Matching-Adjusted Indirect Comparison [Oral Presentation OP01115]. *Ann Rheum Dis*, 75:98-99 doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.2754

BOONEN, A., SIEPER, J., VAN DER HEIJDE, D., et al. (2015). The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 44, 556-62.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. (2018). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- Espondilite Anquilosante. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. (2014). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília: [s.n.].

BRAUN, J., BOLLOW, M., SIEPER, J. (1998). Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 24(4):697-735.

BRAUN, J. & PINCUS, T. (2002). Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*, 20, S16-22.

BRAUN, J. & SIEPER, J. (2007). Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 369, 1379-90.

BRAUN, J., BARALIAKOS, X., DEODHAR, A., et al. (2018). Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology*, doi:10.1093/rheumatology/Key375.

BRAUN, J., BARALIAKOS, X., REGEL, A., et al. (2014). Assessment of spinal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 28, 875-887.

BREMANDER, A. et al. (2011). Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care & Research*, v. 63, n. 4, p. 550–556.

BUSQUETS-PEREZ, N., MARZO-ORTEGA, H. & EMERY, P. (2013). Emerging drugs for axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Expert Opin Emerg Drugs*, 18, 71-86.

CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. (2016). CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Secukinumab (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc). Indication: Ankylosing Spondylitis. CADTH, 2016 [accessed 18.02.19]. Available from: (https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0475_complete_Cosentyx_AS_Aug-25-16.pdf).

CARBONE, L. D., COOPER, C., MICHET, C. J., et al. (1992). Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum*, 35, 1476-82.

CHEN, J., LIN, S. & LIU, C. (2014). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, Cd004800.

CHEN, J., LIU, C. & LIN, J. (2006). Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd004524.

CHOU, C. H., LIN, M. C., PENG, C. L., et al. (2014). A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*, 43, 132-6.

CINAR, M., DINC, A., SIMSEK, I., et al. (2008). The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatol Int*, 29, 37-42.

COLLANTES, E., ZARCO, P., MUÑOZ, E., et al. (2007). Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*, 46:1309–1315.

CONITEC- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. (2018). Secuquinumabe para o tratamento de espondilite anquilosante. Relatório de recomendação, nº 318 – janeiro/2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Secuquinumabe_EA.pdf Acessado em: 07/03/2019.

CONITEC- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. (2018). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante. Relatório de recomendação, nº 389 – agosto/2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT-ESPONDILITE-ANQUILOSANTE_FINAL.XXX_2018.20.02.19.pdf. Acessado em: 07/03/2019.

COSTA, I. P. DA et al. (2015). Avaliação do desempenho do BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) numa coorte brasileira de 1.492 pacientes com espondiloartrites: dados do Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE). *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 55, n. 1, p. 48–54.

DAGFINRUD, H., KJEKEN, I., MOWINCKEL, P., et al. (2005). Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions. *J Rheumatol*, 32, 516-23.

DEAN, L. E., JONES, G. T., MACDONALD, A. G., et al. (2014). Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 53, 650-7.

DINCER, U., CAKAR, E., KIRALP, M. Z., et al. (2007). The pulmonary involvement in rheumatic diseases: pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *Tohoku J Exp Med*, 212, 423-30.

DOUGADOS, M. & BAETEN, D. (2011). Spondyloarthritis. *Lancet*, 377, 2127-37.

DOUGADOS, M., DIJKMANS, B., KHAN, M., et al. (2002). Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 61 Suppl 3, iii40-50.

DOUGADOS, M., VAN DER LINDEN, S., JUHLIN, R., et al. (1991). The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 34, 1218-27.

EMA- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. (2015). European public assessment reports (EPAR). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf. Acesso em: 18 fev. 2019.

FELDTKELLER, E., BRUCKEL, J. & KHAN, M. A. (2000). Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*, 12, 239-47.

FELDTKELLER, E., ERLENDSSON, J. (2008). Definition of disease duration in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.*, 28:693–696.

FELDTKELLER, E., KHAN, M.A., van der HEIJDE, D., et al. (2003). Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.*; 23:61–66.

FELDTKELLER, E., VOSSE, D., GEUSENS, P., et al. (2006). Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 26, 234-9.

FELTELIUS, N., EKBOM, A. & BLOMQVIST, P. (2003). Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965-95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis*, 62, 1185-8.

FRANCOIS, R. J., GARDNER, D. L., DEGRAVE, E. J., et al. (2000). Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum*, 43, 2011-24.

FRANCOIS, R. J., NEURE, L., SIEPER, J., et al. (2006). Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis*, 65, 713-20.

FRAUENDORF, R.; MEDEIROS PINHEIRO, M. DE; MESQUITA CICONELLI, R. (2013). Variáveis relacionadas com perda da produtividade no trabalho em pacientes com espondilite anquilosante. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 53, n. 3, p. 303–309.

GARG, N., VAN DEN BOSCH, F. & DEODHAR, A. (2014). The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 28, 663-72.

GHOZLANI, I., GHAZI, M., NOUIJAI, A., et al. (2009). Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*, 44, 772-6.

GIARDINA, A. R., FERRANTE A, CICCIA F, et al. (2010). A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 30:1437-40.

GLINTBORG, B., ØSTERGAARD, M., KROGH, N. S., et al. (2010). Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*, 69, 2002-8.

GONZALEZ-JUANATEY, C., VAZQUEZ-RODRIGUEZ, T. R., MIRANDA-FILLOY, J. A., et al. (2009). The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*, 88, 358-65.

GONZALEZ-LOPEZ, L., SANCHEZ-HERNANDEZ, J. D., AGUILAR-CHAVEZ, E. A., et al. (2008). Hyperhomocysteinemia in ankylosing spondylitis: prevalence and association with clinical variables. *Rheumatol Int*, 28, 1223-8.

HOCHBERG, M., SILMAN, A, SMOLEN, J., et al. (2014). *Rheumatology*. 1st ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier.

HORAK, P., SKACELOVA, M., HEJDUK, K., et al. (2013). Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic-data from the ATTRA registry. *Clinical Rheumatology*, 32, 1451-8.

HU, Z., XU, M., LI, Q., et al. (2012). Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*, 15:358-65.

HUANG, F., GU, J., ZHU, P., et al. (2014). Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 73:587-94.

IBGE/Diretoria de Pesquisas. (2013). Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/ Acessado em 08/12/2016.

INMAN, R. D., DAVIS, J. C., JR., HEIJDE, D., et al. (2008). Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*, 58, 3402-12.

JADON, D. R., RAMANAN, A. V. & SENGUPTA, R. (2013). Juvenile versus adult-onset ankylosing spondylitis -- clinical, radiographic, and social outcomes. a systematic review. *Journal of Rheumatology*, 40, 1797-805.

KAIPIAINEN-SEPPANEN, O., AHO, K. & HELIOVAARA, M. (1997). Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol*, 24, 496-9.

KAPROVE, R., HUGH LITTLE, A., GRAHAM, D. & ROSEN, P. (1980). ANKYLOSING SPONDYLITIS. *Arthritis & Rheumatism*, 23(1):57-61.

KARAPOLAT, H., EYIGOR, S., ZOGHI, M., et al. (2009). Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*, 45, 449-57.

KILTZ, U., BARALIAKOS, X., KARAKOSTAS, P., et al. (2012). Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64, 1415-22.

KIVITZ, A., WAGNER, U., DOKOUPILOVA, J., et al. (2018). Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in Ankylosing Spondylitis: 104 weeks results from MEASURE 4 study. *Rheumatol Ther*, 5:447-462.

KROON, F. P., VAN DER BURG, L. R., RAMIRO, S., et al. (2015). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*, 7, Cd010952.

KUCHARZ, E. J., KOTULSKA, A., KOPEC-MEDREK, M., et al. (2013). Opinion of patients with ankylosing spondylitis on risk factors impairing their quality of life. *Rheumatol Int*, 33, 2899-901.

LANDEWE, R., BRAUN, J., DEODHAR, A., et al. (2014). Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*, 73, 39-47.

LANDEWE, R., DOUGADOS, M., MIELANTS, H., et al. (2009). Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis*, 68, 863-7.

LANGLEY, R.G., ELEWSKI B.E., LEBWOHL M., et al. (2014). Secukinumab in plaque psoriasis- results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*, 371:326-38.

LEHTINEN, K. (1993). Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52(3):174-176.

LORIES, R. J. & HAROON, N. (2014). Bone formation in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 28, 765-77.

MAKSYMOWYCH W.P., STRAND, V., NASH, P., et al. (2018). Comparative effectiveness of secukinumab and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching-adjusted indirect comparison. *European Journal of Rheumatology*, 5(4):216-23.

MALESCI, D., NIGLIO, A., MENNILLO, G. A., et al. (2007). High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 26, 710-4.

MALHAN, S., PAY, S., ATAMAN, S., et al. (2012). The cost of care of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients in tertiary care rheumatology units in Turkey. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 30, 202-7.

MATHIEU, S., GOSSEC, L., DOUGADOS, M., et al. (2011). Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63, 557-63.

MAUGARS, Y., MATHIS, C., BERTHELOT, J. M., et al. (1996). Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol*, 35, 767-70.

MCLEOD, C., BAGUST, A., BOLAND, A., et al. (2007). Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 11, 1-158, iii-iv.

MOK, C. C., KWOK, C. L., HO, L. Y., et al. (2011). Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*, 63, 1182-9.

MONTALA, N., JUANOLA, X., COLLANTES, E., et al. (2011). Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 38, 893-7.

MONTILLA, C., DEL PINO-MONTES, J., COLLANTES-ESTEVEZ, E., et al. (2012). Clinical features of late-onset ankylosing spondylitis: comparison with early-onset disease. *Journal of Rheumatology*, 39, 1008-12.

MYLLYKANGAS-LUOSUJARVI, R., AHO, K., LEHTINEN, K., et al. (1998). Increased incidence of alcohol-related deaths from accidents and violence in subjects with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 37(6):688-690.

NICE-NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. (2016a). Secukinumab for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy. Single Technology Appraisal: Committee papers [Internet]: NICE, 2016 [accessed 16.11.16]. 965p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA407/documents/committee-papers>.

NICE-NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. (2016b). Final Appraisal determination. Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors. NICE, 2016 [accessed 18.02.19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG517/documents/final-appraisal-determination-document>.

ORTEGA, M. H., SIEPER, J., KIVITZ, A. (2017a). Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: Results from a phase III study. *Arthritis Care & Research*, 69(7):1020-29.

ORTEGA, M. H., SIEPER, J., KIVITZ, A. (2017b). Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial. MEASURE 2. Spondyloarthritis, doi:10.1136/rmdopen-2017-000592.

PALAZZI, C., D'ANGELO, S., GILIO, M., et al. (2015). Pharmacological therapy of spondyloarthritis. *Expert Opin Pharmacother*, 16, 1495-504.

PAVELKA, K., KIVITZ, A., DOKOUILOVA, E., et al. (2017). Efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Research & Therapy*, 19:285.

PBS - The Pharmaceutical Benefits Scheme. (2016). March 2016 PBAC Meeting. Positive recommendations. Secukinumab (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.). Indication: Ankylosing Spondylitis. Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-pbac-march-2016>.

RADFORD, E., DOLL, R., SMITH, P. (1977). Mortality among Patients with Ankylosing Spondylitis Not Given X-Ray Therapy. *New England Journal of Medicine*, 297(11):572-576.

ROBINSON, P. C., BIRD, P., LIM, I., et al. (2014). Consensus statement on the investigation and management of non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). *Int J Rheum Dis*, 17, 548-56.

ROSENBAUM, J. T. (2015). Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol*, 34, 999-1002.

ROSTOM, S., MENGAT, M., MAWANI, N., et al. (2013). Sexual activity in Moroccan men with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International*, 33, 1469-74.

RUDWALEIT, M., HAIBEL, H., BARALIAKOS, X., et al. (2009a). The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*, 60, 717-27.

RUDWALEIT, M., LANDEWE, R., VAN DER HEIJDE, D., et al. (2009b). The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*, 68, 770-6.

RUDWALEIT, M., VAN DER HEIJDE, D., LANDEWE, R., et al. (2009c). The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*, 68, 777-83.

SALVADORINI, G., BANDINELLI, F., DELLE SEDIE, A., et al. (2012). Ankylosing spondylitis: how diagnostic and therapeutic delay have changed over the last six decades. *Clin Exp Rheumatol*, 30, 561-5.

SAMPAIO-BARROS, P.D., BERTOLO, M.B., KRAEMER, M.H., et al. (2001). Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001;28:560-565.

SAMPAIO-BARROS, P. D., CONDE, R. A., BONFIGLIOLI, R., et al. (2006). Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int*, 26, 1143-6.

SAMPAIO-BARROS, P. D. et al. (2007). Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 47, n. 4, p. 233–242.

SAMPAIO-BARROS, P. D., FILARDI, S., SAMARA, A. M., et al. (2005). Prognostic factors of low bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 24, 310-1.

SANGALA, J. R., DAKWAR, E., URIBE, J., et al. (2008). Nonsurgical management of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*, 24, E5.

SCHARDT, C. et al. (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC medical informatics and decision making*, v. 7, p. 16.

- SCHNEIDER, S., SCHMITT, G. & RICHTER, W. (2006). Prevalence and correlates of inflammatory arthritis in Germany: data from the First National Health Survey. *Rheumatol Int*, 27, 29-38.
- SHEN, B., ZHANG, A., LIU, J., et al. (2013). A primary analysis of sexual problems in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International*, 33, 1429-35.
- SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. (2015). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: [s.n.].
- SIEPER, J. & BRAUN, J. (2011). *Ankylosing Spondylitis In: Clinical Practice*, Springer-Verlag London.
- SIEPER, J., RUDWALEIT, M., BARALIAKOS, X., et al. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 68 Suppl 2, ii1-44.
- SIEPER, J. (2012). Developments in therapies for spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 8, 280-7.
- SIEPER, J. et al. (2002). Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 61 Suppl 3, p. iii8-18.
- SIEPER, J., DEODHAR, A. A., MARZO-ORTEGA, H., et al. (2016). Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016-210023.
- SINGH, J. A. & STRAND, V. (2009). Spondyloarthritis is associated with poor function and physical health-related quality of life. *J Rheumatol*, 36, 1012-20.
- SLOBODIN, G., ROSNER, I., RIMAR, D., et al. (2012). Ankylosing spondylitis: field in progress. *Isr Med Assoc J*, 14, 763-7.
- SMC- SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. (2016). Secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1159/16). SMC, 2016 [accessed 18.02.19]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_FINAL_June_2016_for_web_site.pdf.
- TAUROG, J.D. (2005). The Spondyloarthritides. In: KASPER, D.L., BRAUNWALD, E., FAUCI, A.S., HAUSER, S.L., LONGO, D.L. & JAMESON, J.L. (Eds), *Harrison's principles of internal medicine* (16th ed., pp. 1993-2001). New York, NY: McGraw-Hill.
- TORRES, T. M.; FERRAZ, M. B.; CICONELLI, R. M. (2010). Resource utilisation and cost of ankylosing spondylitis in Brazil. *Clinical and experimental rheumatology*, v. 28, n. 4, p. 490-7.
- ULUDAG, M., UNALAN, H., TUZUN, S., et al. (2012). Assessment of quality of life and depression in spouses of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International*, 32, 3511-6.
- UNGPRASERT, P., ERWIN, P. J., KOSTER, M. J. (2017). Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*, 36, 1569-77.
- VAN DER HEIJDE, D., DIJKMANS, B., GEUSENS, P., et al. (2005). Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*, 52:582-91.

VAN DER HEIJDE, D., KIVITZ, A., SCHIFF, M.H., et al. (2006). Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 54:2136-46.

VAN DER HEIJDE, D., RAMIRO, S., LANDEWÉ, R., et al. (2017). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals Rheumatic Disease* [Published Online First; DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770].

VAN DER LINDEN, S., VALKENBURG, H. A., CATS, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 27, 361-8.

VASDEV, V., BHAKUNI, D., GARG, M. K., et al. (2011). Bone mineral density in young males with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*, 14, 68-73.

WANDERS, A., HEIJDE, D., LANDEWE, R., et al. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*, 52, 1756-65.

WESTERVELD, L. A., VERLAAN, J. J. & ONER, F. C. (2009). Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J*, 18, 145-56.

WRIGHT, K. A., CROWSON, C. S., MICHE, C. J., et al. (2015). Time trends in incidence, clinical features, and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis over three decades : a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 67, 836-41.

YILMAZ, O., TUTOGLU, A., GARIP, Y., et al. (2013). Health-related quality of life in Turkish patients with ankylosing spondylitis: impact of peripheral involvement on quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain, and social and emotional functioning. *Rheumatol Int*, 33, 1159-63.

ZINK, A., BRAUN, J., LISTING, J., et al. (2000). Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol*, 27, 613-22.

ZINK, A., THIELE, K., HUSCHER, D., et al. (2006). Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 33, 86-90.

ZOCHLING, J. (2011). Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S47-58.

ZOCHLING, J., VAN DER HEIJDE, D., BURGOS-VARGAS, R., et al. (2006a). ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 65, 442-52.

ZOCHLING, J., VAN DER HEIJDE, D., DOUGADOS, M., et al. (2006b). Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 65, 423-32.