



DOCUMENTO PRINCIPAL

Solicitação para Ampliação de Tecnologia em Saúde no Sistema Único de Saúde (SUS) de COSENTYX® (secuquinumabe) na primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da espondilite anquilosante*

*Neste documento, o termo espondilite anquilosante será utilizado como sinônimo de espondiloartrite axial, em conformidade com o entendimento da CONITEC (relatório de recomendação n°484, de novembro de 2019), compreendendo o espectro da doença, nos seus três componentes: axial não radiográfica; axial radiográfica e periférica.

São Paulo

Dezembro de 2020

CONTEÚDO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	12
2.1 Visão geral da doença	12
2.2 História natural da doença.....	14
2.3 Fisiopatologia	16
2.4 Sintomatologia.....	19
2.5 Diagnóstico Clínico.....	22
2.5.1 Critérios de Nova Iorque Modificados (1984)	23
2.5.2 Critérios de classificação do ESSG (1991).....	23
2.5.3 Critérios diagnósticos ASAS (2009).....	24
2.6 Diagnóstico laboratorial.....	25
2.7 Diagnóstico por imagem	25
2.8 Epidemiologia	25
2.9 Tratamento	27
2.9.1 Tratamento farmacológico.....	27
2.10 Diretriz da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2019)	32
2.11 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)	33
2.12 Necessidades médicas não atendidas	34
2.13 Ônus da doença	36
2.13.1 Atividades da vida diária (AVD)	37
2.13.2 Qualidade de vida relacionada com a saúde.....	38
2.13.3 Impacto nos cuidadores	39
2.13.4 Morbidade e mortalidade	39
2.13.5 Comorbidades	40
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	42
3.1 Características gerais do medicamento.....	42
3.2 Tempo de tratamento.....	43
3.3 Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas.....	43
3.4 Preço do medicamento.....	43
3.5 Indicação proposta.....	43
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	44
4.1 Tratamentos atuais disponíveis no SUS.....	44
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA.....	45
5.1 Questão da pesquisa.....	46
5.2 Critérios de elegibilidade dos estudos	46
5.3 Estratégia de busca	47
5.4 Critérios de qualidade.....	48
5.5 Resultados da revisão sistemática da literatura	49
5.5.1 Seleção dos artigos.....	49
5.5.2 Caracterização do estudo selecionado.....	49
5.5.3 Avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído.....	50
5.6 Descrição dos resultados do estudo controlado e randomizado	51
5.7 Evidências científicas complementares	58
5.8 Considerações finais	64
6 METANÁLISE DE COMPARAÇÃO INDIRETA.....	66
6.1 Metodologia.....	66
6.2 Estudos incluídos	68
6.3 Resultados.....	70

6.3.1	Análises principais	70
6.3.2	Análise de sensibilidade com dados de secuquinumabe 12 semanas vs. 16 semanas.....	80
6.3.3	Análise de sensibilidade excluindo o estudo Haibel	82
6.3.4	Heterogeneidade e meta-regressão.....	84
6.4	Conclusão	86
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	89
7.1	Objetivo.....	89
7.2	Perspectiva.....	89
7.3	População-alvo.....	89
7.4	Comparadores.....	89
7.5	Desfecho	90
7.6	Regime posológico	90
7.7	Estrutura do modelo	90
7.8	Horizonte temporal.....	93
7.9	Taxa de desconto	94
7.10	Parâmetros utilizados no modelo	94
7.10.1	População	94
7.10.2	Eficácia.....	94
7.10.3	Taxa de descontinuação	98
7.10.4	Eventos adversos.....	98
7.10.5	Mortalidade.....	99
7.10.6	Utilidade	99
7.10.7	Quantificação e custeio dos recursos.....	100
✓	Custos dos medicamentos.....	100
✓	Custos de monitorização	101
✓	Custos da doença ativa e eventos adversos.....	103
7.11	Análise de sensibilidade.....	106
7.12	Resultado do caso base.....	106
7.12.1	Resultados da análise de sensibilidade	109
7.13	Conclusão	115
7.14	Comparação econômica de secuquinumabe vs. infliximabe.....	116
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	117
8.1	Objetivo.....	117
8.2	Método	117
8.2.1	População de pacientes tratados no SUS.....	117
8.2.2	População de novos pacientes (entrantes) elegíveis a terapia biológica.....	119
8.2.3	Migração de pacientes entre as terapias biológicas	121
8.2.4	Número total de pacientes estimados	123
8.2.5	Custo dos medicamentos	126
8.3	Resultados do caso base	126
8.3.1	Análises de sensibilidade univariada e bivariada	127
8.4	Conclusão	130
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	131

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

Para o tratamento da espondilite anquilosante* na primeira etapa de terapia biológica

*Neste documento, o termo espondilite anquilosante será utilizado como sinônimo de espondiloartrite axial, em conformidade com o entendimento da CONITEC (relatório de recomendação nº484, de novembro de 2019), compreendendo o espectro da doença, nos seus três componentes: axial não radiográfica; axial radiográfica e periférica.

RESUMO EXECUTIVO

Espondiloartrite (SpA) é um termo genérico para uma série de doenças reumáticas crônicas que compartilham características clínicas comuns, sendo classificada em “espondiloartrite axial” (axSpA) e “espondiloartrite periférica” (pSpA). A noção atual de espondiloartrite axial permite não só incluir os doentes com alterações das articulações sacroilíacas nas radiografias, ou seja, com espondiloartrite axial radiográfica (r-axSpA), mas também aqueles doentes com manifestações clínicas semelhantes, mas ainda sem alterações radiográficas – espondiloartrite axial não radiográfica (nr-axSpA).

A r-axSpA, 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. Afeta sobretudo indivíduos jovens em idade produtiva, tendo por isso um impacto substancial sobre a qualidade de vida, produtividade e capacidade funcional. Os pacientes com nr-axSpA são reportados como apresentando gravidade comparável da atividade da doença àqueles pacientes com a r-axSpA, no entanto, os dados epidemiológicos para nr-axSpA são limitados e existem uma variação notável nos estudos que relataram taxas de prevalência de nr-axSpA.

O atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de tratamento da doença 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 destacam-se os agentes anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e o inibidor da IL-17 (secuquinumabe).

Cabe ressaltar que, na primeira avaliação do secuquinumabe pela CONITEC (janeiro/2018), os membros do plenário decidiram pela incorporação do secuquinumabe para o tratamento da 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 n°318, de janeiro de 2018). No entanto, com a publicação do PCDT (outubro/2018), o secuquinumabe foi posicionado na segunda etapa de terapia biológica; ou seja, após falha dos agentes anti-TNF.

Em 2019, a Novartis solicitou a ampliação de secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica. Em sua avaliação, a CONITEC deliberou pela manutenção do secuquinumabe em 2ª etapa de terapia biológica. Considerou-se que em função da comprovada eficácia e segurança

de tratamentos com medicamentos biológicos anti-TNF em adultos com espondiloartrite axial na forma não radiográfica e forma radiográfica; em função da possibilidade de tratamento, com medicamentos anti-TNF, de colite ulcerativa e doença de Crohn; considerando a extensa experiência clínica de utilização desses medicamentos nas espondiloartrites e as recomendações de utilização desses medicamentos como conduta inicial após falha de AINE ou MMCD sintéticos por Sociedades Médicas Internacionais, aliado à inexistência de estudos em que se demonstre a eficácia e segurança de secuquinumabe em indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica, grupo elegível para tratamento com MMCD biológicos, segundo Protocolo do Ministério da Saúde, a CONITEC entendeu que a utilização exclusiva de anti-TNF como conduta inicial após falha com AINE ou MMCD sintético, mantendo-se o secuquinumabe como conduta após a falha de um biológico anti-TNF, estaria de acordo com a melhor evidência disponível.

Desta forma, considerando que em 2020, o secuquinumabe foi aprovado pela ANVISA para o tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica, a Novartis vem novamente solicitar a ampliação de secuquinumabe em 1ª etapa de terapia biológica, uma vez que agora o secuquinumabe tem indicação para tratar todo o espectro da espondiloartrite axial. Para tanto, apresenta por meio deste documento novas evidências científicas (estudos clínicos que demonstram a eficácia e segurança de secuquinumabe em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica), atualização da recomendação da Sociedade Brasileira de Reumatologia (recomenda a utilização de agentes anti-TNF e anti-IL17 na mesma etapa de terapia biológica) e evidências de eficácia e segurança de secuquinumabe a longo prazo (5 anos) no tratamento da espondiloartrite axial radiográfica. Além disso, considerando a importância da questão do custo para o Sistema de Saúde, também oferta ao Ministério da Saúde um novo preço (R\$ 612,00) por caneta preenchida de 150 mg, incluindo impostos, para a ampliação de secuquinumabe na indicação proposta.

Conforme apresentado na avaliação econômica, o secuquinumabe é uma alternativa capaz de gerar uma melhor alocação de recursos, comparado aos agentes anti-TNF disponíveis no SUS, para o tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica. Os novos resultados da estimativa de impacto orçamentário mostraram que a ampliação de secuquinumabe, na primeira etapa de terapia biológica, tem o potencial de gerar economia para o SUS, de aproximadamente R\$ 3,4 milhões no primeiro ano até R\$ 12,7 milhões no quinto ano ou

aproximadamente R\$ 42 milhões acumulados ao longo de cinco anos. Em todos os cenários testados na análise de sensibilidade, o secuquinumabe gerou economia em todos os anos, mostrando-se, portanto, uma alternativa poupadora de recursos para o sistema de saúde brasileiro.

1 INTRODUÇÃO

Com base nas evidências clínicas que demonstram os benefícios de secuquinumabe no tratamento da doença, a Novartis protocolou um pedido de incorporação desta tecnologia no SUS em 10 de abril de 2017. 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).

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), que posicionou o produto na falha dos agentes anti-TNF. Vale salientar que esta atualização do PCDT 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). Ainda é importante destacar que o PCDT não foi submetido a consulta pública antes de sua deliberação final e publicação, como assim dispõe o processo administrativo. Deste modo, tais divergências poderiam ter sido endereçadas na fase da consulta pública antes da publicação do documento, sem prejuízos para os pacientes que procuram o SUS para o tratamento da doença.

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://portalms.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 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 (relatório de recomendação nº 389, 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 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 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, capaz de gerar economia potencial para o SUS.

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.

Considerando os pontos apresentados acima, em março/2019, a Novartis realizou a submissão de um novo dossiê para a CONITEC, solicitando a ampliação de secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica, como alternativa aos agentes anti-TNF, para o tratamento de pacientes que falharam com MMCD sintéticos ou AINEs. Para tanto,

apresentou evidências científicas adicionais que demonstram eficácia semelhante do secuquinumabe frente aos biológicos disponíveis no SUS, além de novas análises econômicas, que reforçam os benefícios de secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde.

Com base no relatório de recomendação da CONITEC (relatório de recomendação nº484, de novembro de 2019), referente à avaliação do secuquinumabe, a CONITEC recomendou a não ampliação do secuquinumabe em 1ª etapa de terapia biológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde, (Portaria nº 54, de 5 de novembro de 2019, publicada no Diário Oficial da União - DOU nº 215, do dia 6 de novembro de 2019, Seção 1, pág. 195).

Em seu relatório de recomendação, a CONITEC relata que ocorreram modificações na classificação da doença, considerando a inclusão de um estágio anterior da doença, sem alterações radiográficas demonstráveis (espondiloartrite axial não radiográfica), sendo a doença anteriormente denominada apenas por espondilite anquilosante. Sendo assim, considerando que, o entendimento da possibilidade de se tratar todo o espectro da espondiloartrite axial (tanto a forma radiográfica quanto a forma não radiográfica) seria um aspecto diferencial importante entre os medicamentos anti-TNF e anti-IL-17, que não poderia deixar de ser mostrado em seu relatório, a CONITEC considerou a espondilite anquilosante como sinônimo de espondiloartrite axial, nos seus três componentes: axial não radiográfica; axial radiográfica e periférica, para a avaliação de secuquinumabe em 1ª etapa de terapia biológica para o tratamento da doença.

Vale destacar que a adoção do termo espondilite anquilosante para se referir a todo o espectro da espondiloartrite axial é uma simplificação inadequada, uma vez que, conforme a literatura, a espondiloartrite axial é classificada como a forma radiográfica (ou espondilite anquilosante) e a forma não radiográfica. Assim, fica evidente que a espondilite anquilosante é parte integrante do espectro da espondiloartrite axial. Além disso, é importante reforçar que a Novartis solicitou a inclusão de secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica para espondiloartrite axial radiográfica, no entanto, a demanda foi avaliada com base em todo o espectro da espondiloartrite axial (forma radiográfica e não radiográfica). Sendo assim, como o secuquinumabe não tinha indicação para a forma não radiográfica da doença, ao contrário da maioria dos agentes anti-TNF, a recomendação da CONITEC foi negativa para a ampliação de secuquinumabe em 1ª etapa de terapia biológica.

Desta forma, considerando que em 2020, conforme a Resolução-RE nº 3.306 de 27 de agosto de 2020, o secuquinumabe foi aprovado pela ANVISA para o tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica, a Novartis vem novamente solicitar a ampliação de secuquinumabe em 1ª etapa de terapia biológica para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante, uma vez que agora o secuquinumabe tem indicação para tratar todo o espectro da doença.

Para tanto apresenta neste documento as novas evidências científicas que demonstram a eficácia e segurança do secuquinumabe para o tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica, bem como a apresentação das evidências de eficácia e segurança de secuquinumabe a longo prazo (5 anos) no tratamento da doença e a reapresentação dos estudos, descritos nos dossiês de espondilite anquilosante, avaliados anteriormente pela CONITEC. Outros tópicos que iremos abordar nesse dossiê serão a atualização da Diretriz da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento das espondiloartrites axiais, com a recomendação de utilização dos agentes anti-TNF e anti-IL17 na mesma etapa de terapia biológica, bem como as novas análises econômicas, considerando o novo preço de secuquinumabe ofertado ao SUS.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

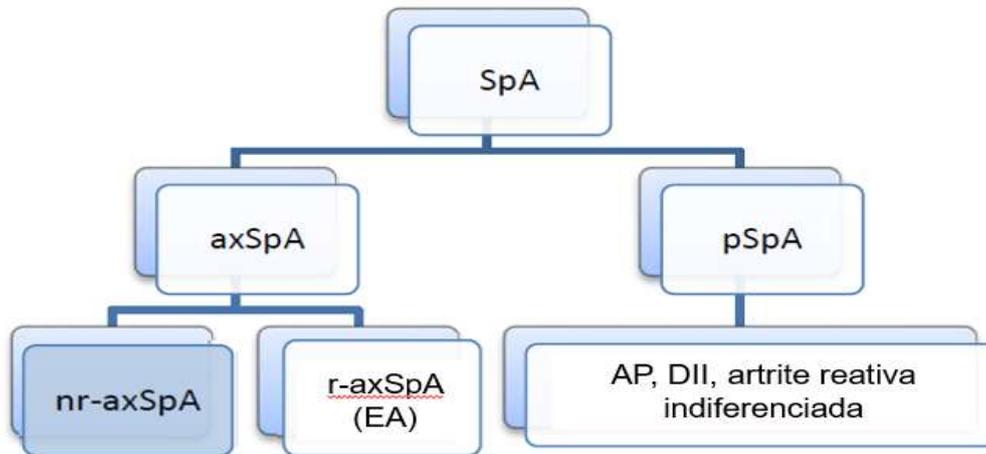
2.1 Visão geral da doença

Conforme literatura, espondiloartrite (SpA) é um termo genérico para uma série de doenças reumáticas crônicas que compartilham características clínicas comuns. O espectro de manifestações clínicas na SpA inclui dor axial crônica, perda de mobilidade espinhal, dor inflamatória nas costas, artrite periférica, entesite, dactilite e comorbidades, como uveíte anterior, psoríase e doença inflamatória intestinal [Poddubnyy & Sieper, 2014; Dougados et al., 2016]

Em 2009, a Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrite (ASAS) simplificou o escopo da SpA por meio de novos critérios de classificação que incluíram os termos “espondiloartrite axial” (axSpA) e “espondiloartrite periférica” (pSpA) para descrever pacientes com envolvimento predominante do esqueleto axial e esqueleto periférico, respectivamente [Rudwaleit et al., 2009a; Deodhar et al., 2014; Erbil & Spinoza, 2015] – Figura 1.

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 intestinal [Garg et al., 2014]. A espondiloartrite axial inclui os pacientes com alterações das articulações sacroilíacas nas radiografias, ou seja, a espondiloartrite axial radiográfica (r-axSpA), também chamada de espondilite anquilosante (EA), mas também aqueles pacientes com manifestações clínicas semelhantes, mas ainda sem alterações radiográficas – a chamada espondiloartrite axial não radiográfica (nr-axSpA). Grande parte dos pacientes com espondiloartrite axial apresenta alterações na ressonância magnética das articulações sacroilíacas [Braun et al., 2014] - Figura 1.

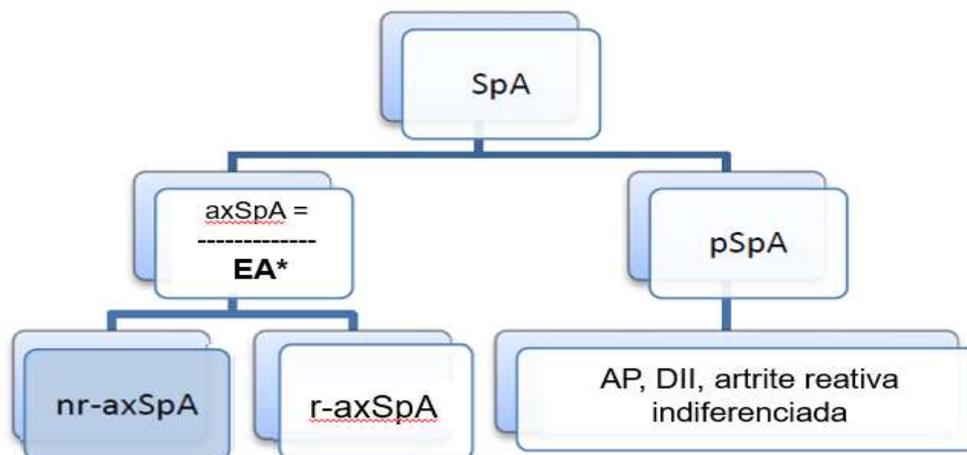


SpA: espondiloartrite; axSpA: espondiloartrite axial; nr-axSpA: espondiloartrite axial não radiográfica; r-axSpA: espondiloartrite axial radiográfica ou EA: espondilite anquilosante; pSpA: espondiloartrite periférica; AP: artrite psoriática; DII: doença inflamatória intestinal

Figura 1. Nomenclatura da SpA: axial e periférica

Fonte: Erbil & Spinoza, 2015

O Ministério da Saúde elaborou, em 2018, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da espondilite anquilosante [Brasil, 2018] em que preconiza a utilização, como tratamento medicamentoso, de anti-inflamatórios não-esteroidais como principal conduta no tratamento da espondilite anquilosante, que, devido as mudanças na classificação da doença, foi considerada pela CONITEC, em seu relatório de recomendação nº 484 de novembro de 2019, como espondiloartrite axial, nos seus três componentes: axial não radiográfica; axial radiográfica (espondilite anquilosante) e periférica [CONITEC, 2019]. Sendo assim, neste documento, o termo espondilite anquilosante será utilizado como sinônimo de espondiloartrite axial, em conformidade com o entendimento da CONITEC (relatório de recomendação nº484, de novembro de 2019), compreendendo espondiloartrite, nos seus três componentes: axial não radiográfica; axial radiográfica (espondilite anquilosante) e periférica - Figura 2.



SpA: espondiloartrite; axSpA: espondiloartrite axial; nr-axSpA: espondiloartrite axial não radiográfica; r-axSpA: espondiloartrite axial radiográfica; pSpA: espondiloartrite periférica; AP: artrite psoriática; DII: doença inflamatória intestinal.

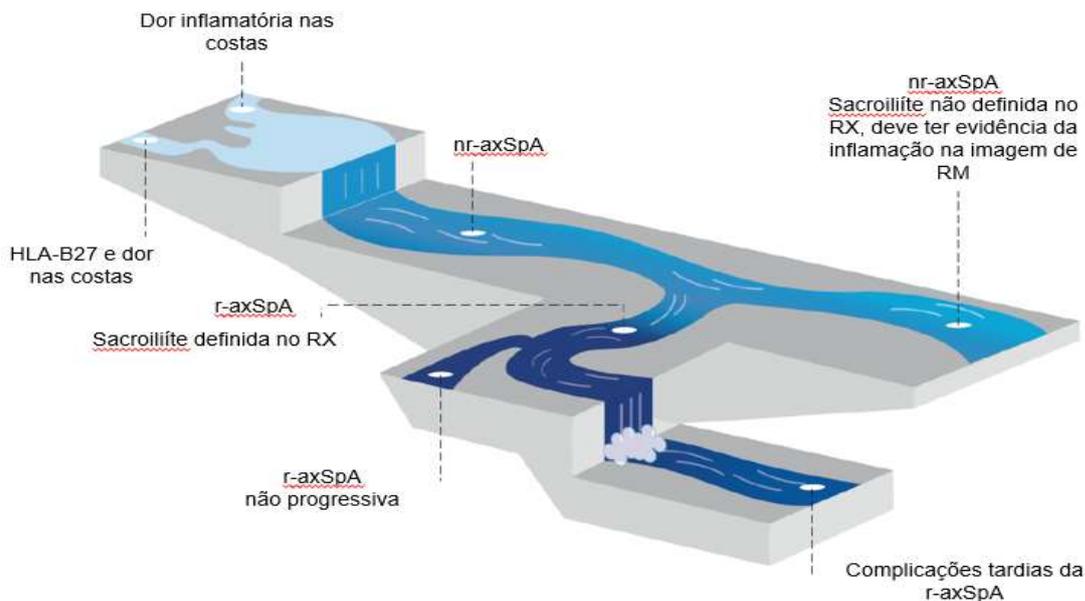
*Para efeitos deste documento estamos considerando que EA é sinônimo de axSpA considerando os seus três componentes: axial não radiográfica; axial radiográfica e periférica, conforme o relatório de recomendação n° 484 de novembro de 2019 da CONITEC “ O Ministério da Saúde elaborou em 2018 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da doença em que preconiza a utilização, como tratamento medicamentoso, de anti-inflamatórios não-esteroidais como principal conduta no tratamento da espondilite anquilosante, que, devido as mudanças recentes na classificação, serão consideradas nesse relatório como espondiloartrite axial, nos seus três componentes: axial não radiográfica; axial radiográfica (espondilite anquilosante) e periférica.”

Figura 2. Nomenclatura da SpA (conforme entendimento da CONITEC apresentado no relatório de recomendação n° 484)

2.2 História natural da doença

A espondiloartrite axial não radiográfica (nr-axSpA) é uma forma de artrite inflamatória axial onde não existe evidência de sacroiliíte em radiografia simples. O diagnóstico da nr-axSpA 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 espondiloartrite axial radiográfica [Robinson et al., 2014] – Figura 3.

A prevalência da nr-axSpA 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 nr-axSpA é menor e o dano radiográfico é mais reduzido comparativamente à espondiloartrite axial radiográfica [Kiltz et al., 2012]. Numa parte dos doentes com nr-axSpA a inflamação crônica irá progredir para doença radiográfica [Boonen et al., 2015] – Figura 3.



axSpA: espondiloartrite axial; r-axSpA: espondiloartrite axial radiográfica; nr-axSpA: espondiloartrite axial não radiográfica; RX: raio-x; RM: ressonância magnética.

Figura 3. Espectro da doença axial: nr-axSpA e r-axSpA

Fonte: Rudwaleit et al., 2009b, Deodhar et al., 2014, Garg et al, 2014.

Alguns pacientes progridem para r-axSpA após anos de doença. Foi relatado que 10–40% dos pacientes com nr-axSpA progridem para r-axSpA ao longo de 2–10 anos [Protopopov & Poddubnyy, 2018], com chance de progressão ao longo da vida de aproximadamente 50% [Poddubnyy et al., 2012; Sieper & Heijde, 2013]. Outros pacientes sofrem de doença crônica sem qualquer evidência de dano radiográfico. Embora aproximadamente 15-20% nunca desenvolvam sacroiliíte radiográfica, os pacientes continuam a sofrer indefinidamente de nr-axSpA com carga da doença equivalente à da r-axSpA [Dubash et al., 2018].

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

A r-axSpA é causada por uma desregulação do sistema imunológico, gerando artrite crônica e entesite (inflamação dos pontos de inserção dos tecidos moles no músculo, tendão ou ligamento ao osso), envolvendo a coluna vertebral e articulações periféricas [Taurog, 2005]. Outras características clínicas desta doença incluem: dor lombar de natureza inflamatória, fadiga, 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].

A r-axSpA pode progredir para fusões das articulações inflamadas na coluna vertebral (anquilose), limitando a amplitude dos movimentos da coluna em todos os planos [Taurog, 2005]. Nas fases mais avançadas da r-axSpA 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].

2.3 Fisiopatologia

A interleucina 17A é uma citocina de múltiplas origens e envolvida na patogênese das espondiloartrites, levando à inflamação, entesite e dano estrutural, sendo um alvo reconhecido na inflamação crônica [Miossec, 2017] - Figura 4. Além de seu papel na inflamação, a IL-17A demonstrou ter um papel no metabolismo ósseo [Miossec, 2017]. As evidências mostram que a erosão óssea e a formação de novo osso na espondiloartrite podem ocorrer simultaneamente em diferentes locais, com a IL-17A desempenhando um papel complexo nesses processos [McGonagle et al., 2019]. A IL-17A apresenta ação direta e indireta na osteoclastogênese, responsável pela perda óssea, e ativa precursores de osteoblastos,

responsáveis pela neoformação óssea [Gravallese & Schett, 2018]. Além disso, um alto número de células produtoras de IL-17, particularmente neutrófilos, foi observado no local primário da inflamação na medula óssea subcondral das articulações afetadas em pacientes com r-axSpA [Appel et al., 2011].

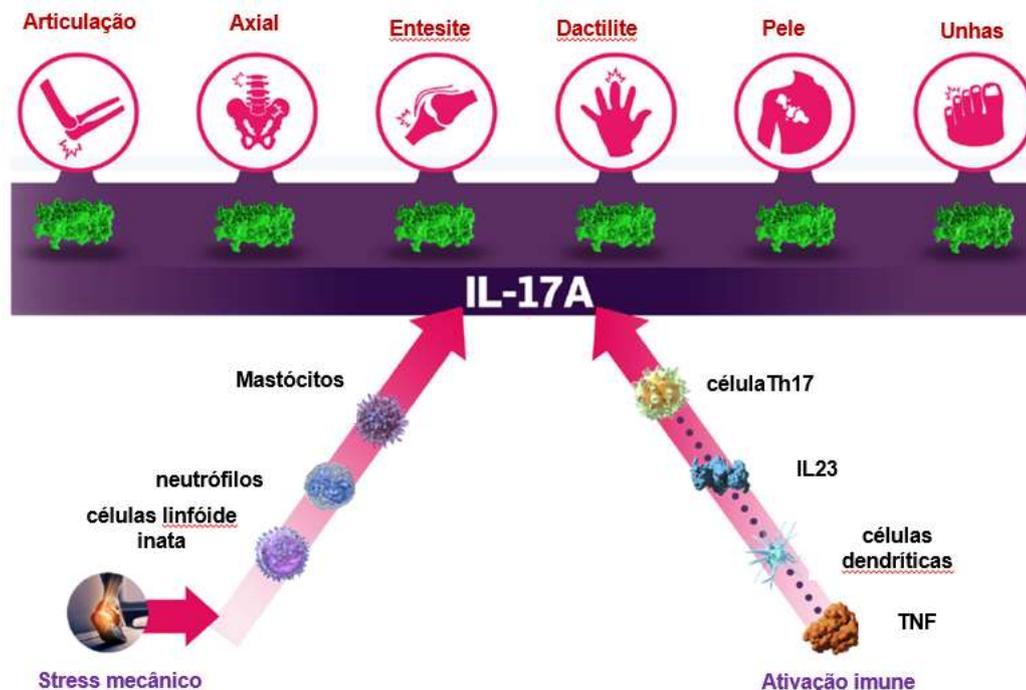


Figura 4. Papel da IL-17A no desenvolvimento da espondiloartrite

A axSpA mostra um padro misto autoinflamatrio / autoimune, por exemplo, por um lado, pode haver uma associao de HLA clara e pronunciada e, por outro lado, o estresse mecnico em locais entesiais do esqueleto axial pode ser um possível fator desencadeante de inflamao [Urano et al., 2017; Koning et al., 2018].

Aproximadamente 90% dos doentes com r-axSpA so positivos para o antígeno de superfície HLA-B27 [Braun et al., 2014]. O risco de desenvolver r-axSpA  de aproximadamente 5% em indivíduos HLA-B27 positivos e  substancialmente mais elevada em familiares de indivíduos HLA-B27 positivos, comparativamente  populao em geral. A contribuio do antígeno HLA-B27 para a suscetibilidade genética na r-axSpA  de aproximadamente 25-40%. No entanto, a maioria dos indivíduos HLA-B27 positivos permanecem saudveis ao longo da vida [Slobodin et al., 2012]. Apesar de existir uma associao entre o HLA-B27 e a r-axSpA, a funo fisiopatológica deste antígeno de superfície no  completamente esclarecida [Lories & Haroon, 2014]. Uma das hipóteses sugere que a presena do HLA-B27 estimula a

diferenciação de células Th17 nas espondiloartrites, levando a uma maior produção de IL-17, citocina chave no processo inflamatório da doença [Ridley et al., 2016].

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 r-axSpA. A presença do fator de necrose tumoral beta 1 (TGF beta1) foi detectado sobretudo na fase avançada da r-axSpA, 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 da interface cartilagem-osso subcondral, sugerindo o envolvimento da IL-17 na fisiopatologia desta doença [Appel et al., 2011]. Além disso, pacientes com espondiloartrites apresentam concentrações séricas elevadas de IL-17 quando comparados à indivíduos saudáveis (IL-17A apresenta ação direta e indireta na osteoclastogênese, responsável pela perda óssea, e ativa precursores de osteoblastos, responsáveis pela neoformação óssea [Gravallese & Schett, 2018]).

A inflamação, formação de fibrose óssea, irregularidades e calcificação nas inserções tendinosas são características icônicas da espondiloartrite axial radiográfica. Apesar da inflamação contribuir para a ossificação, não existe uma correlação óbvia entre a inflamação e o fenômeno de osteoproliferação [Lories & Haroon, 2014].

As alterações patológicas nas enteses incluem inflamação, dano estrutural e formação excessiva de osso novo. A formação de novo osso nos cantos vertebrais resulta na formação de sindesmófitos, com a ponte destes levando à “espinha de bambu”. Existem evidências crescentes de que a formação de novo osso em axSpA é a consequência de inflamação prévia na medula óssea subcondral, com o aparecimento de algum tecido de reparo de granulação como uma etapa intermediária obrigatória. Essa sequência é atualmente difícil de provar, principalmente por causa da lenta progressão da nova formação óssea e as dificuldades de visualização do processo em andamento no osso. No entanto, os resultados sugerem que a supressão precoce e eficaz da inflamação óssea pode prevenir a formação / progressão óssea posterior [Poddubnyy & Sieper, 2017].

2.4 Sintomatologia

As alterações fisiopatológicas características associadas com axSpA resultam em inflamação persistente das articulações sacroilíacas, causando dor nas costas crônica e alterações esqueléticas / posturais, incluindo rigidez do esqueleto axial e restrição da mobilidade espinhal [Strand et al., 2017]. Os pacientes com axSpA geralmente apresentam as primeiras queixas na segunda ou terceira década de vida, e mais de 95% dos pacientes são sintomáticos aos 45 anos [van Hoesen et al., 2016].

A história clínica da nr-axSpA começa com dor lombar crônica. Essa dor atrapalha as atividades do dia a dia, causando fadiga severa em mais da metade dos pacientes com nr-axSpA. Os pacientes sentem rigidez e dor matinais, que melhoram com o movimento, mas não com repouso e podem ser acordados com dor na segunda parte da noite [Sieper & Poddubnyy, 2017]. Esses recursos característicos podem ser usados para distinguir a dor nas costas associada à nr-axSpA da dor nas costas devido a outras causas não inflamatórias. Outros sintomas comuns são fadiga, perda de peso, sensação de febre e suores noturnos [National Axial Spondyloarthritis Society, 2019].

Estudos reportaram uma associação entre sexo, entesite e artrite com fadiga. Esses estudos mostraram que a fadiga severa é mais comum em mulheres do que em homens [Bedaiwi et al., 2015]. Além disso, a qualidade do sono é um dos principais contribuintes para a fadiga; os pacientes com axSpA relatam despertar 1,5 vezes por noite e 46% têm insônia moderada a grave [Strand et al., 2017]. Além disso, a dor e a rigidez associadas à nr-axSpA estão fortemente implicadas na má qualidade do sono, que, por si só, foi identificado como uma grande preocupação para a qualidade de vida dos pacientes e contribuiu para o comprometimento do trabalho e horas de trabalho perdidas [Wadeley et al, 2018].

Na maioria dos casos (70% - 80%), a dor lombar crônica é de natureza inflamatória [van Hoesen et al., 2016]. Muitos sinais e sintomas da espondiloartrite e da fibromialgia são semelhantes e às vezes coexistem. Portanto, diferenciar entre dor de espondiloartrite, particularmente polientesite, e dor de fibromialgia pode ser um desafio [Dougados et al., 2017a].

No espectro da axSpA, os pacientes com nr-axSpA são reportados como apresentando gravidade comparável da atividade da doença àqueles pacientes com r-axSpA; portanto, o diagnóstico precoce é essencial para identificar e tratar esses pacientes [Strand et al., 2017].

A implementação de uma estratégia de referência que identifica os pacientes com dor inflamatória crônica nas costas para testes e avaliações adicionais pode levar a um melhor reconhecimento dos primeiros sinais e sintomas de axSpA, oferecendo assim o potencial para melhores resultados do paciente [Abawi et al., 2017; Strand et al., 2017].

Os sintomas da r-axSpA 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 r-axSpA (≤ 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 r-axSpA após os 17 anos de idade são classificados como doentes de espondilite anquilosante adulta. Finalmente, os doentes com início sintomático após os 40 anos são classificados como portadores de espondilite anquilosante tardia [Jadon et al., 2013].

Os primeiros sintomas da r-axSpA 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., 2009c]. 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 r-axSpA é um fator de mau prognóstico e um marcador de doença mais grave em adultos [Hochberg et al., 2014].

Pacientes com espondiloartrites axiais manifestam com frequência sintomas extra articulares como psoríase, doença inflamatória intestinal e uveíte. Estudos de registro com esta população mostram uma prevalência de 6,6% e 9,8% para a doença inflamatória intestinal e uveíte, *versus* 0,6% e 0,2% para controles sem a doença, respectivamente [Walsh et al. 2018].

A uveíte engloba diversas doenças inflamatórias heterogêneas envolvendo a úvea e diversas partes do olho, sendo a uveíte anterior o subtipo mais comum nas espondiloartrites [Arepalli & Rosenbaum, 2019]. É comum em doentes com r-axSpA de longa duração. Cerca de metade dos doentes com uveíte são positivos para o antígeno HLA-B27 [Rosenbaum, 2015; Rudwaleit et al., 2009c]. A uveíte é significativamente menos frequente no grupo de doentes com r-axSpA tardia (4,5% vs. 23,3% no grupo EAJ) em contraste com o envolvimento cardíaco que é significativamente mais frequente no grupo de doentes com r-axSpA tardia (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 é a principal causa de morte na r-axSpA e a sua prevalência é mais elevada em doentes com r-axSpA do que nos controles [Wright et al., 2015]. As anomalias cardíacas clássicas na r-axSpA 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 r-axSpA 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 r-axSpA [Hochberg et al., 2014].

A mortalidade nos doentes com r-axSpA 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

A maioria das doenças reumáticas são distúrbios multissistêmicos, tendem a ser heterogêneos em sua apresentação, curso e resultado, e não têm uma única característica clínica, laboratorial, patológica ou radiológica que possa servir como um "padrão ouro" para apoiar diagnóstico e / ou classificação. Assim, o desenvolvimento dos critérios de classificação ASAS de 2009 para axSpA para melhorar a identificação precoce e permitir o tratamento de pacientes com doença precoce tem sido um foco importante em axSpA [Aggarwal et al., 2015]. Esses critérios capturam o amplo espectro de recursos responsáveis pela confirmação do diagnóstico de nr-axSpA [Dubash et al., 2018].

A classificação de nr-axSpA pode incluir tanto o braço clínico ASAS quanto o braço de imagem, que levam em consideração os sinais e sintomas da doença, HLA-B27 e ressonância magnética das articulações sacrílicas [Rudwaleit et al. 2009b]. Embora a ressonância magnética possa ser usada para dar suporte à classificação, o braço clínico (critérios ASAS) pode ser usado para identificar nr-axSpA em pacientes positivos para HLA-B27 com características ≥ 2 SpA sem o uso de ressonância magnética. A presença de sinais objetivos de inflamação permite a identificação do paciente. Parâmetros individuais incluídos no braço clínico do ASAS demonstrou ter alta precisão para o diagnóstico de nr-axSpA, por exemplo, HLA-B27 positivo sozinho tem 90% de especificidade e sensibilidade para o diagnóstico precoce de axSpA [Poddubnyy & Rudwaleit, 2012].

Apesar dos critérios de classificação ASAS, que permite a identificação de nr-axSpA por características clínicas e / ou de imagem, existe um atraso de diagnóstico relatado em axSpA, com um intervalo estendido entre o início dos sintomas e o diagnóstico subsequente, geralmente relatado como 8-10 anos [Strand & Singh, 2017].

Já o diagnóstico da r-axSpA 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 r-axSpA foram evoluindo e hoje são amplamente usados na prática clínica. A seguir estão apresentados alguns dos critérios mais utilizados para o diagnóstico da r-axSpA.

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 r-axSpA é feito quando um critério radiológico está associado a pelo menos um critério clínico. Um doente é considerado como tendo provavelmente r-axSpA caso tenha três critérios clínicos presentes ou um critério radiológico sem critérios clínicos. O principal fator para diagnóstico da r-axSpA tem sido a detecção e classificação da sacroiliíte radiográfica.

Quadro 1. Critérios de Nova Iorque Modificados para a Espondiloartrite axial radiográfica (r-axSpA).

<p>CRITÉRIOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS</p> <p>A – Critérios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none">1. Dor lombar inflamatória e rigidez ≥ 3 meses de evolução2. Limitação da mobilidade na coluna lombar nos planos sagital e frontal3. Diminuição da expansão torácica, de acordo com a idade e sexo <p>B. Critérios radiológicos</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sacroiliíte bilateral, graus 2-4 ou2. Sacroiliíte unilateral, graus 3 ou 4 <p>GRAUS DA SACROIÍLTE RADIOGRÁFICA</p> <ul style="list-style-type: none">– 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 r-axSpA 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 – Sacroiliíte – 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 sacroiliíte 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, atrite, entesite, talalgia, uveíte, dactilite ou psoríase [Rudwaleit et al., 2009b, Rudwaleit et al., 2009a], 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
Sacroiliíte 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 – Dactilite – Psoríase – Doença de Crohn / colite ulcerosa – Boa resposta a AINEs – História familiar de r-axSpA – 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 r-axSpA é alta [Bennett et al., 2008]. O gene HLA-B27 está presente em aproximadamente 90% dos doentes caucasianos com r-axSpA 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 r-axSpA [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 sacroilíte é o principal critério para diagnóstico da r-axSpA. 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 Epidemiologia

A nr-axSpA e r-axSpA compartilham epidemiologia comum, características genéticas e clínicas que apoiam o conceito de axSpA como uma doença com dois estágios. Estudos de coorte sugerem características semelhantes para idade, prevalência de HLAB27, ocorrência de manifestações periféricas e sintomas extra articulares, bem como parâmetros de atividade

da doença (com base nos resultados relatados pelo paciente) e carga das doenças [Proft & Poddubnyy, 2018].

No entanto, a r-axSpA é caracterizada por uma prevalência significativamente maior em homens e níveis mais elevados de proteína C reativa (CRP) em comparação com nr-axSpA. Isso pode ser explicado pelo fato de que pacientes do sexo feminino e pacientes com menor atividade de inflamação (baixo CRP, menos inflamação na ressonância magnética) são menos prováveis de desenvolver alterações radiográficas e, portanto, podem se sustentar no estágio não radiográfico. [Proft & Poddubnyy, 2018].

Os dados epidemiológicos para nr-axSpA são limitados e existem uma variação notável nos estudos que relataram taxas de prevalência de nr-axSpA. A falta de estimativas de prevalência com base na população geral para nr-axSpA pode ser devido à falta histórica de critérios de classificação para essa população e à dificuldade de diagnóstico [Burgos-Varga et al., 2016]. Como os dados disponíveis ainda são escassos e os estudos são muito variados, há indicativos de prevalência na população geral que variam entre 0,03% na Alemanha [Konig et al., 2018] e 0,35% nos EUA [Strand et al., 2013]. Nesse sentido, é válido ressaltar que, até que haja um melhor entendimento sobre a nr-axSpA e um consenso na comunidade de reumatologia sobre seu diagnóstico, a determinação dessa população será um grande desafio, bem como a possibilidade de estimar valores de prevalência e incidência para essa doença [Bohn et al., 2018].

A prevalência global da r-axSpA 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 r-axSpA 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 r-axSpA são escassos. A incidência global varia de 0,5-14 por 100.000 pessoas-ano [Carbone et al., 1992; Kaipiainen-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 r-axSpA, 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 r-axSpA são positivos para o HLA-B27 [Sampaio-Barros et al., 2001].

2.9 Tratamento

O manejo ideal de pacientes com axSpA requer uma combinação de abordagens farmacológicas e não farmacológicas [Noureldin et al., 2018].

O objetivo primário para o tratamento do paciente 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 dos pacientes requer a combinação de tratamentos não-farmacológicos (fisioterapia e exercícios físicos) com tratamentos farmacológicos [Baraliakos & Braun, 2012]. As escolhas terapêuticas clássicas 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 espondiloartrite axial [Sieper, 2012].

2.9.1 Tratamento farmacológico

AINEs e analgésicos

Os AINEs são o tratamento-padrão para tratar a espondiloartrite axial [Busquets-Perez et al., 2013]. Nas recomendações da Diretriz de espondiloartrite axial da Sociedade Brasileira de Reumatologia, atualizada em 2019, os AINEs são indicados como primeira linha de tratamento farmacológico para alívio sintomático da dor e rigidez [Resende et al., 2020]. Não há evidências de que um AINE específico possa ser considerado superior aos outros AINEs [Resende et al., 2020]. Estes medicamentos reduzem a 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., 2006a]. 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., 2006a].

Algumas questões sobre a utilização de AINEs, de forma contínua a longo prazo em pacientes com espondiloartrites, e se os AINEs apresentam ou não efeitos modificadores da doença, são contraditórias. O tratamento contínuo com AINEs pode ser equacionado para pacientes com doença ativa, visto que alguns estudos indicam que uma exposição prolongada (2 anos) a AINEs pode retardar a progressão radiográfica da r-axSpA [Palazzi et al., 2015; Wanders et al., 2005]. No entanto, em um estudo de Sieper e colaboradores, ao final de dois anos, os pacientes tratados com AINEs não apresentaram redução significativa na progressão radiográfica no primeiro em comparação com o último ano de tratamento [Wong, 2019; Sieper et al., 2015a]. Além disso, não existem estudos de longo prazo que, simultaneamente, avaliem potenciais riscos na exposição prolongada a estes fármacos [Kroon et al., 2015].

Conforme a Diretriz da Sociedade Brasileira de Reumatologia as evidências sobre o efeito dos AINEs na redução da progressão radiográfica em pacientes com espondiloartrite axial é conflitante [Resende et al., 2020]. Além disso, apesar do tratamento com AINEs resultar em alívio significativo dos sintomas em 70 a 80% dos pacientes com r-axSpA [Noureldin et al., 2018], apenas um terço dos pacientes atinge remissão parcial na monoterapia e de 40 a 50% dos pacientes com axSpA apresentam níveis BASDAI > 4 após 4 semanas de tratamento intenso com AINEs [Baraliakos et al., 2014].

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 r-axSpA é escassa [Zochling et al., 2006a]. Analgésicos tais como paracetamol poderão também reduzir a dor no doente com r-axSpA, 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, a sulfassalazina e a leflunomida, são ineficazes na supressão da progressão da doença e no controle dos sintomas das espondiloartrites axiais [Palazzi et al., 2015]. O metotrexato é utilizado na espondiloartrite axial, nos casos onde os sintomas periféricos sejam predominantes. No entanto, Chen e colaboradores (2006) não encontraram evidência suficiente para suportar qualquer benefício no tratamento da r-axSpA [Chen et al., 2006].

A sulfassalazina é igualmente utilizada no tratamento da r-axSpA, mas não é eficaz no alívio dos sintomas axiais da r-axSpA [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].

O uso do metotrexato e sulfassalazina é recomendado para o tratamento de pacientes com espondiloartrite axial quando a artrite periférica está presente ou na ausência de outra opção de tratamento farmacológico devido a toxicidade, intolerância ou contra-indicações. Além disso, o uso rotineiro de metotrexato ou sulfassalazina como co-medicação em pacientes com espondiloartrite axial que utilizam produtos biológicos não é recomendado [Resende et al., 2020].

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 r-axSpA refratária a AINEs, a corticoterapia intravenosa pode trazer alívio sintomático temporário [Dougados et al., 2002].

O uso de longo prazo de glicocorticóides sistêmicos para tratar espondiloartrite axial não é recomendado. Pacientes com entesite periférica sintomática podem sofrer injeções de glicocorticóide peritendinoso. Em pacientes com dor isolada nas nádegas que não respondem ao tratamento com medicamentos antiinflamatórios não esteróides (AINEs) podem ocorrer benefícios de curto prazo de uma injeção intra-articular de acetato de triancinolona nas articulações sacroilíacas [Resende et al., 2020].

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 espondiloartrite axial [Zochling et al., 2006b]. Os anti-TNFs demonstraram ser eficazes na melhoria dos sinais e sintomas da espondiloartrite axial, comparativamente ao placebo, embora ainda não tenham demonstrado capacidade para reduzir a progressão radiográfica (dano estrutural) da r-axSpA [McLeod et al., 2007;

Slobodin et al., 2012]. Embora os anti-TNF sejam capazes de reduzir a atividade da nr-axSpA para alguns pacientes, nem todos os pacientes apresentam resposta positiva ou toleram o tratamento com anti-TNF da mesma maneira, havendo altas taxas de não respondedores, de troca para segunda linha de terapia e de descontinuação do tratamento [Rios Rodrigues et al., 2017; Lubrano et al., 2018].

Os MMCD-b aprovados no Brasil para o tratamento da r-axSpA incluem os agentes anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e dois bloqueadores da citocina IL-17 (secuquinumabe e ixequizumabe). Já os medicamentos aprovados no Brasil para o tratamento da nr-axSpA incluem os agentes anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe) e dois bloqueadores da citocina IL-17 (secuquinumabe e ixequizumabe). 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 para o-inflamatória interleucina-17A. A indicação para o tratamento de pacientes com r-axSpA e nr-axSpA foram publicadas no DOU de 23 de maio de 2016 (Resolução-RE nº 1.331 de 20 de maio de 2016) e no DOU de 31 de agosto de 2020 (Resolução-RE nº 3.306 de 27 de agosto de 2020), respectivamente [Anexo 1 e 2]. Secuquinumabe (COSENTYX®) é o objeto desta submissão.

Recentemente foram publicadas as recomendações da Diretriz da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento das espondiloartrites axiais [Resende et al., 2020]. Após revisão sistemática da literatura, o comitê fez a recomendação de que um MMCD-b (anti-TNF ou anti-IL17) deve ser considerado para tratar pacientes ativos (BASDAI \geq 4 ou ASDAS \geq 2,1) e pacientes sintomáticos com axSpA quando houver falha, intolerância ou contraindicação ao uso de AINEs (nível de evidência 1A, força da recomendação A) [Resende et al., 2020]. Além disso, os produtos biológicos devem ser usados para tratar axSpA quando sinais objetivos de inflamação são detectados, como níveis elevados de CRP e / ou a presença de sacroiliíte na ressonância magnética, uma vez que esses parâmetros predizem a resposta, particularmente no contexto da nr-axSpA [Resende et al., 2020]. Como a publicação da Diretriz da Sociedade Brasileira de Reumatologia ocorreu em 2019, e nessa época o secuquinumabe ainda não possuía indicação para o tratamento da nr-axSpA, a Diretriz recomenda apenas os agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da doença não radiográfica [Resende et al., 2020].

Ainda, conforme a Diretriz da Sociedade Brasileira de Reumatologia, os inibidores de TNF e os inibidores de IL17A apresentam eficácia semelhantes para controlar a atividade inflamatória em pacientes com espondiloartrite axial, bem como efeitos similares em relação aos riscos de eventos adversos e descontinuação a curto prazo [Resende et al., 2020].

Inibidores de TNF são uma terapia eficaz e altamente utilizada para o tratamento da doença inflamatória intestinal. Apesar de não indicado para o tratamento da doença inflamatória intestinal, a inibição de IL-17A pelo secuquinumabe não leva à maior incidência da doença na população em que é indicado, como mostrou um estudo que uniu 21 estudos clínicos da molécula com mais de 7 mil pacientes com psoríase, artrite psoriásica e espondilite anquilosante [Schreiber et al., 2019]. Nesta avaliação, menos de 1% dos pacientes apresentaram a doença, e a incidência não aumentou com o tempo de tratamento [Schreiber et al., 2019].

A Diretriz da Sociedade Brasileira de Reumatologia compara a incidência de doença inflamatória intestinal em estudos independentes dos biológicos aprovados para o tratamento das espondiloartrites, e os resultados são semelhantes – Tabela 1 [Resende et al., 2020]. Deste modo, sabe-se que pacientes com espondiloartrite axial e doença inflamatória intestinal ativa, que compreendem aproximadamente 7% dos doentes [Walsh et al. 2018], se beneficiariam mais de uma terapia com inibidor de TNF, uma vez que ambas as patologias seriam tratadas com a medicação. Entretanto, não podemos privar os 93% restantes de receber uma terapia com ótimo perfil de eficácia e segurança como o IL-17.

Conforme mencionado no capítulo referente à sintomatologia, a uveíte anterior é o subtipo mais comum que ocorre nas espondiloartrites [Arepalli & Rosenbaum, 2019]. No entanto, é importante mencionar que nenhum inibidor do TNF possui indicação para este subtipo de uveíte, pois a maior parte dos anti-TNF trata a uveíte posterior e/ou panuveítes, não relacionadas diretamente às espondiloartrites, conforme as bulas dos medicamentos. A Diretriz da Sociedade Brasileira de Reumatologia compara a incidência de uveíte em estudos independentes dos biológicos aprovados para o tratamento das espondiloartrites, e os resultados são semelhantes entre as medicações – Tabela 1 [Resende et al., 2020]. Nos estudos clínicos do secuquinumabe para espondilite anquilosante, observou-se casos de uveítes em 3,3% dos pacientes do estudo, não havendo, portanto, um aumento do risco do aparecimento de uveíte nestes pacientes [Deodhar et al., 2020a].

Tabela 1. Incidência (média) de uveíte anterior aguda e doença inflamatória intestinal.

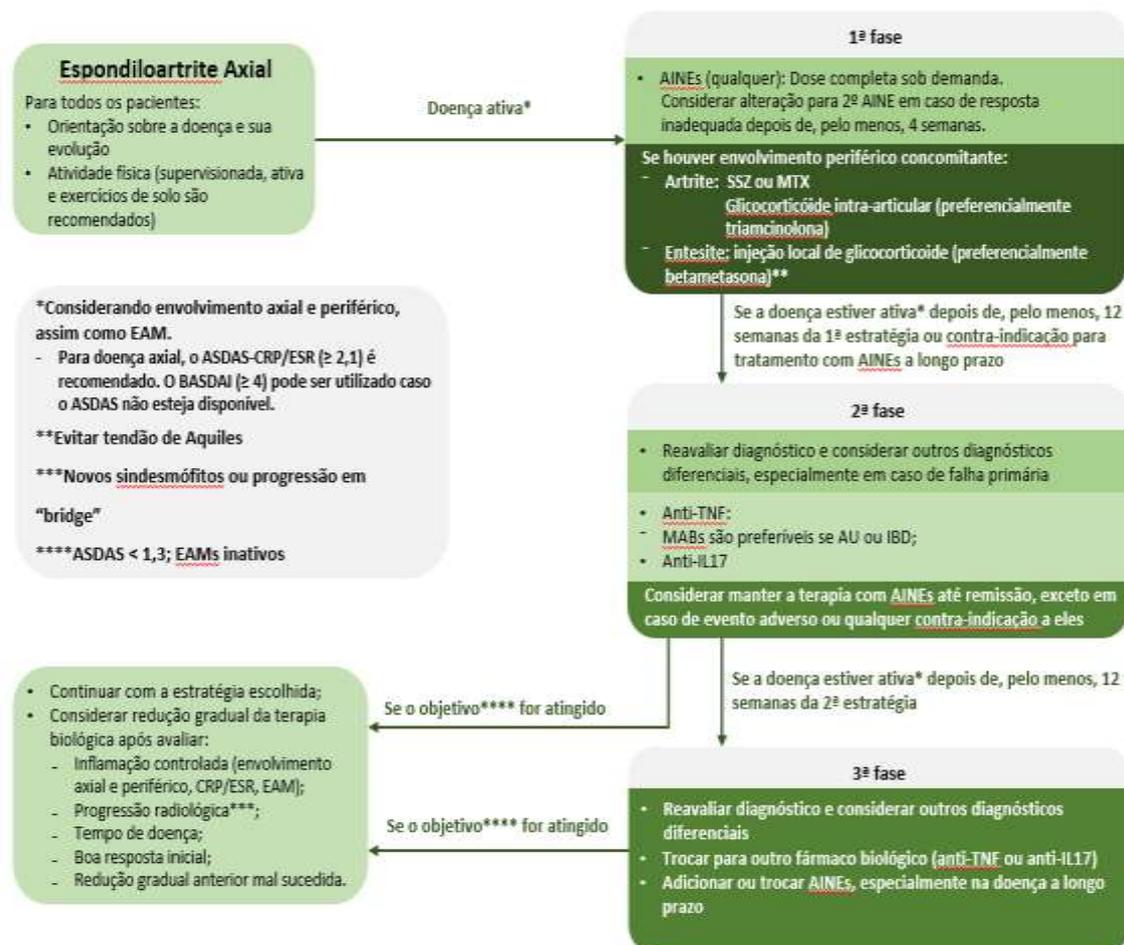
Medicamento	Incidência (evento/100 pacientes-ano)			
	Uveíte anterior aguda	IC (95%)	Doença inflamatória intestinal	IC (95%)
Infliximabe	3,4	0,5-6,4	0,2	0-0,9*
Etanercepte	7,9	5,4-10,5	1,3	0-4,2*
Adalimumabe	7,4	4,7-10,1	0,8	0,6-2,5*
Golimumabe	2,2	0-5,2	0**	----
Certolizumabe pegol	4,9	3,0-6,9	0,1	0-0,3
Secuquinumabe	1,0	0,3-1,8	0,7	0,1-1,3

Os dados de diferentes estudos foram agrupados quando os mesmos resultados dos mesmos tratamentos estavam disponíveis e quando se referiam a doses e / ou regimes aprovados no Brasil. * intervalo de confiança de 95% relatado pelos autores do estudo original. ** Nenhum novo caso ou reativação foi relatado no estudo com golimumabe IV. A incidência deste evento não foi descrita em estudos com injeções SC de golimumabe.

2.10 Diretriz da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2019)

A Diretriz Brasileira da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2019) para o tratamento da espondiloartrite axial, recomenda os agentes anti-TNF e os agentes anti-IL17 na mesma etapa de terapia biológica - Figura 5.

Conforme a Diretriz Brasileira da Sociedade Brasileira de Reumatologia, os anti-TNF e os inibidores de IL17A exibem similar eficácia no controle da atividade inflamatória em pacientes com axSpA e apresentam efeitos similares para o risco de eventos adversos e descontinuação em curto prazo [Resende et al., 2020].



AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; AU (do inglês *anterior uveitis*): uveíte anterior; EAM (do inglês *extra articular manifestations*): manifestações extra articulares; IBD (do inglês *inflammatory bowel disease*): doença inflamatória intestinal; MABs: anticorpos monoclonais; MTX: metotrexato; SSZ: sulfassalazina.

Figura 5. Algoritmo da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o gerenciamento da axSpA (2019).

Fonte: Resende et al., 2020

2.11 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

O PCDT de espondilite anquilosante do Ministério da Saúde estabelece como opções de tratamento farmacológico os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno e naproxeno), glicocorticoides (metilprednisolona), MMCDs (sulfassalazina e metotrexato) e os MMCD biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe) [Brasil, 2018].

Os medicamentos biológicos constituem uma adequada opção terapêutica nos casos de pacientes não respondedores, intolerantes ou que apresentam contra-indicações ao uso da terapia convencional (AINEs ou MMCDs). Nesses casos, o PCDT estabelece o uso de

medicamentos biológicos, com a indicação de adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe como 1ª etapa de terapia biológica, enquanto que o secuquinumabe foi proposto como 2ª etapa de terapia biológica após falha, intolerância ou contraindicação ao uso de anti-TNF.

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

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

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)
MMCDs	Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg	500 a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em 2 administrações (12/12 horas)
MMCDs	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. MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintético. Anti-TNF: bloqueador do fator tumoral. Anti-IL17: bloqueador da citocina para o-inflamatória interleucina-17.

2.12 Necessidades médicas não atendidas

Uma importante preocupação proveniente do avanço das espondiloartrites axiais é a progressão radiográfica, que leva a perda de mobilidade e drástica redução da qualidade de vida do paciente. A taxa de progressão da doença varia de acordo com população estudada; alguns estudos mostram mais de 60% dos pacientes evoluindo após 2 anos do diagnóstico [Sari et al., 2018]. Escolhas terapêuticas que diminuam a evolução da doença fazem-se

necessárias para que, a longo prazo, o tratamento mantenha a qualidade de vida do paciente. Sabe-se que a IL-17A possui papel crucial no aumento da resposta inflamatória na êntese, culminando com a neoformação óssea e anquilose espinhal [Schett et al., 2017]. Estudos pivotais do secuquinumabe mostraram que 78% dos pacientes tratados não apresentaram progressão radiográfica após 4 anos [Braun et al., 2019]. Dados de retenção da evolução da doença não são tão claros para os inibidores do TNF; estudos sugerem uma possibilidade de 50% de redução da progressão da doença, mas estudos randomizados são necessários para confirmar este dado [Haroon et al., 2013].

Por tratar-se de uma doença crônica, passível de tratamento para a vida toda, é importante avaliar também a permanência dos pacientes no tratamento. Uma recente metanálise mostrou que aproximadamente 75% dos pacientes mantem-se em tratamento com anti-TNF após um ano de seu início, valor que cai para 50% após 2 anos [Yu et al., 2020]. Esses resultados observados são especialmente importantes quando consideramos que a resposta ao segundo biológico tende a ser pior, podendo haver uma redução de até 50% na resposta em alguns índices da doença [Glintborg et al., 2013; Lie et al., 2010]. A escolha da primeira medicação torna-se então essencial para garantir que o paciente tenha a melhor resposta possível por um tempo mais longo, garantindo uma qualidade de vida adequada. O secuquinumabe em seus estudos pivotais mostrou alta taxa de retenção: 68% dos pacientes mantiveram-se no tratamento durante os 5 anos [Ortega et al., 2020].

Um ponto crucial que guia a escolha terapêutica é o perfil de segurança de cada um dos biológicos, e há diferenças importantes entre elas relacionadas aos diferentes mecanismos de ação dos medicamentos. Sabe-se que o TNF, ao contrário da IL-17, é uma citocina indispensável na formação do granuloma, estrutura multicelular constituída principalmente por macrófagos e linfócitos e essencial na defesa contra o *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo causador da tuberculose [Algodo et al., 2003; Arbues et al., 2020]. Usando um modelo de granuloma *in vitro*, autores mostraram que o etanercepte, e principalmente o adalimumabe, interferiram na capacidade do granuloma em manter a dormência do *Mycobacterium tuberculosis*, enquanto os índices do secuquinumabe foram semelhantes ao placebo [Arbués et al., 2020]. Este dado encontra correlação clínica: estudos mostraram mais de 4.000 pacientes tratados nas três indicações do secuquinumabe sem nenhum caso de reativação de tuberculose [Van de Kerkhof et al., 2016; Ortega et al., 2020; Kavanaugh et al., 2017],

enquanto diversos relatos na literatura mostram a maior incidência de tuberculose em pacientes tratados com anti-TNF [Cantini et al., 2014; Navarra et al., 2014; Tubach et al., 2009, Minozzi et al., 2016; Ai et al., 2015; Souto et al., 2014; Gómez-Reino et al., 2007], que pode estar aumentada em até 4 vezes [Askling et al., 2005]. O *screening* prévio e o tratamento para tuberculose (TB) latente reduziram o risco de TB ativa associada aos anti-TNFs, mas não o eliminaram [Gómez-Reino et al., 2007; Baddley et al., 2018]. Considerando que no Brasil em 2018 houve 73 mil casos de tuberculose reportados, e que a média nas capitais do país passou de 53 novos casos por 100 mil habitantes, com algumas regiões ultrapassando 80 novos casos por ano (Manaus, Rio de Janeiro, Porto Alegre e Recife) [Brasil,2020], é importante fornecer ao médico uma terapia de primeira escolha que não aumente as chances de reativação do bacilo.

A avaliação de segurança das medicações utilizadas para o tratamento das espondiloartrites axiais é especialmente importante ao analisarmos as diversas comorbidades que estes pacientes apresentam. Dentre elas, os eventos cardiovasculares têm destaque [Rosenbaum et al., 2012; Liew et al., 2018; Braun et al., 2017]. Torna-se essencial, deste modo, oferecer aos médicos uma alternativa de tratamento de primeira linha que não tenha contraindicações nestes pacientes. Sabe-se que os medicamentos anti-TNF requerem cautela para serem prescritas em pacientes com insuficiência cardíaca devido a relatos de eventos adversos sérios, incluindo piora e novo episódio de insuficiência cardíaca, enquanto que o secuquinumabe não possui contraindicações neste perfil de pacientes, conforme bula dos medicamentos. Em casos mais graves, de insuficiência cardíaca NYHA graus III e IV, deve-se evitar o uso de anti-TNF [Hesling et al., 2015]. De modo semelhante, cautela também é sugerida no tratamento de pacientes com espondiloartrites e doenças desmielinizantes com TNF, e o secuquinumabe não possui contraindicação neste perfil de pacientes, conforme bula dos medicamentos.

2.13 Ônus da doença

A espondiloartrite axial é uma doença que atinge a população em idade produtiva e está associada a uma carga considerável em termos de restrições nas atividades da vida diária, redução da qualidade de vida relacionada à saúde e produtividade no trabalho, levando a danos físicos, redução da capacidade produtiva por inaptidão física, o que se traduz em

impacto econômico para o próprio indivíduo e para a sociedade impactando socioeconomicamente os indivíduos doentes [Torres et al., 2010; Sieper et al., 2002]. Como a espondiloartrite axial geralmente começa antes dos 45 anos de idade, o efeito da doença em diferentes aspectos da vida (carreira, família e vida social) é de duração considerável [Packham, 2018]. Dados de um estudo Europeu de Espondiloartrite Axial mostraram que até 45% dos pacientes relataram que axSpA impactou negativamente seus relacionamentos com família, amigos, colegas de trabalho e cônjuges [Garrido-Cumbrera et al., 2020].

A espondiloartrite axial 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].

Apesar do fato de que os pacientes com nr-axSpA têm menos danos estruturais no esqueleto axial, eles demonstram uma carga substancial da doença, com atividade da doença e comprometimento funcional, incluindo função física limitada, distúrbios do sono, fadiga, dor e impacto na qualidade de vida relacionada à saúde, comparáveis aos observados em pacientes com r-axSpA [Protopopov & Poddubny, 2018].

2.13.1 Atividades da vida diária (AVD)

Embora os pacientes tenham doença comparável para outros sintomas (função física limitada, distúrbio do sono, fadiga e dor) os pacientes com nr-axSpA têm mobilidade espinhal menos comprometida em comparação com aqueles com r-axSpA [Rudwaleit et al., 2009b; Wallis et al., 2013; Kilic et al., 2014; Malaviya et al., 2015; Poddubnyy et al., 2015; Erol et al., 2018].

Mais de 50% dos doentes com r-axSpA 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 r-axSpA e 40 controles, os resultados médios nas AVD foram significativamente mais altos nos doentes com r-axSpA ($4,37 \pm 2,33$) comparativamente aos controles 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 r-axSpA, nos EUA, os resultados médios de AVD foram significativamente mais altos no grupo de r-axSpA com 2,5 (95% IC 2,1,2,9) vs. 1,6 para

os controles (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].

2.13.2 Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida dos pacientes com axSpA 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].

Os pacientes com nr-axSpA relatam um impacto comparável aos pacientes com r-axSpA em sua qualidade de vida (conforme medido pelos escores EQ-5D, SF-36 e ASQoL) [Wallis et al, 2013; Jacobsson et al., 2014; Wallman et al., 2015; Mease et al, 2018; Cetin et al., 2015; Kilic et al., 2014].

A r-axSpA 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 r-axSpA 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].

Existem medidas específicas para medir a atividade da doença e resultados relatados pelos doentes (PRO – *Patient Reported Outcomes*) com r-axSpA. Alguns instrumentos utilizados regularmente em doentes com r-axSpA 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].

2.13.3 Impacto nos cuidadores

No ensaio clínico randomizado RAPID-axSpA, os resultados demonstram que o nível de sobrecarga do cuidador em nr-axSpA é equivalente ao do espectro axSpA geral e r-axSpA. No início do estudo RAPID-axSpA, 35,4% dos pacientes nr-axSpA (vs. 39,1% e 42,1% em pacientes axSpA e r-axSpA, respectivamente) necessitaram de assistência regular, definida como assistência de parentes, amigos ou cuidadores pagos em suas atividades habituais devido à doença. Esses pacientes também relataram maiores perdas de produtividade no local de trabalho e no lar em comparação com aqueles que não precisaram de ajuda, com padrões semelhantes observados em pacientes com axSpA e r-axSpA [van der Heijde 2013].

Num estudo realizado na Turquia, com a participação das mulheres de doentes com r-axSpA (n=25), foram obtidos resultados na escores SF-36 significativamente inferiores comparados com os controles 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].

2.13.4 Morbidade e mortalidade

A mortalidade nos doentes com r-axSpA é 20-60% mais elevada do que na população em geral (Tabela 2), 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 r-axSpA, 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 r-axSpA [Sampaio-Barros et al., 2005].

Tabela 2. Mortalidade na espondiloartrite axial radiográfica.

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, infecções	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

*Fonte: Horak et al., 2013.

2.13.5 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 r-axSpA sofrem de baixa densidade mineral óssea (DMO) (Tabela 3). As anomalias na DMO representam uma complicação grave que pode causar fraturas, até em indivíduos jovens do sexo masculino com r-axSpA 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 3. Comorbidades na r-axSpA.

Órgão/Sistema	Comorbidades citadas	% doentes	Referências bibliográficas	
Olhos	Uveíte anterior aguda	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	

Órgão/Sistema	Comorbidades citadas	% doentes	Referências bibliográficas
	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 para o-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 das espondiloartrites [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 3]. A atualização da data de vencimento do registro do COSENTYX® (12/2025) não consta em publicação no Diário Oficial da União, visto que esta atualização foi realizada automaticamente pela ANVISA, após a publicação da RDC N° 317 de 22 de outubro de 2019 (*“Art. 9º Os prazos de validade de registro concedidos anteriormente à vigência desta Resolução ficam automaticamente prorrogados para 10 (dez) anos, contados a partir da concessão do registro ou da última renovação”*), a qual concede o prazo de 10 anos para o registro de medicamentos.

As indicações para o tratamento de pacientes com espondiloartrite axial radiográfica e espondiloartrite axial não radiográfica foram publicadas no DOU de 23 de maio de 2016 (Resolução-RE nº 1.331 de 20 de maio de 2016) e no DOU de 31 de agosto de 2020, (Resolução-RE nº 3.306 de 27 de agosto de 2020), respectivamente [Anexo 1 e 2]. As principais características do medicamento estão descritas no Quadro 5. A sua bula completa se encontra no Anexo 4 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 espondiloartrite axial radiográfica	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. Com base na resposta clínica a dose pode ser aumentada para 300 mg.
Posologia na espondiloartrite axial não radiográfica	A dose recomendada é de 150 mg, 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 4).

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\$ 3.472,40 e R\$ 6.944,83, respectivamente (Lista CMED atualizada em 02/12/2020 – Anexo 5) e onerado 12% de PIS/COFINS, por tratar-se de produto classificado em Lista Negativa.

O preço ofertado ao Ministério da Saúde para a ampliação de secuquinumabe na indicação proposta é de R\$ 612,00 por caneta, solução injetável, com 150 mg/ml, incluindo impostos.

3.5 Indicação proposta

Para o tratamento da espondilite anquilosante na primeira etapa de terapia biológica. Considerando que, neste documento, o termo espondilite anquilosante será utilizado como sinônimo de espondiloartrite axial, em conformidade com o entendimento da CONITEC (relatório de recomendação n°484, de novembro de 2019), compreendendo o espectro da doença, nos seus três componentes: axial não radiográfica; axial radiográfica e periférica.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

4.1 Tratamentos atuais disponíveis no SUS

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 com resposta inadequada aos AINEs ou MMCD-s – Quadro 6. Conforme o PCDT vigente, o secuquinumabe (anti-IL17) 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\$ 439,87
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\$ 279,02
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\$ 1.142,70
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\$ 829,98
Secuquinumabe	Anti-IL17	SC	Descrita no Quadro 5 deste documento.	Caneta aplicadora (150mg/ml).	Unidade de 150mg/ml: R\$ 612,00

PCDT de EA [Brasil, 2018]. ***Diário Oficial da União (DOU) referente à compra realizada pelo Ministério da Saúde de: adalimumabe (DOU:06/07/2020), certolizumabe pegol (DOU:17/08/2020), etanercepte (PDP) (DOU:19/03/2020), golimumabe (PDP) (DOU:28/09/2020), infliximabe (PDP) (DOU:24/12/2019).

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Com base no relatório de recomendação da CONITEC (relatório de recomendação n°484, de novembro de 2019), referente à avaliação do secuquinumabe, a CONITEC recomendou a não ampliação do secuquinumabe como 1ª etapa de terapia biológica para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, no âmbito do Sistema Único de Saúde. Em seu relatório de recomendação n°484, a CONITEC relata que ocorreram modificações na classificação da doença, considerando a inclusão de um estágio anterior da doença, sem alterações radiográficas demonstráveis (espondiloartrite axial não radiográfica), sendo a doença anteriormente denominada apenas por espondilite anquilosante. Sendo assim, considerando que, o entendimento da possibilidade de se tratar todo o espectro da espondiloartrite axial (tanto a forma radiográfica quanto a forma não radiográfica) seria um aspecto diferencial importante entre os medicamentos anti-TNF e anti-IL-17 que não poderia deixar de ser mostrado em seu relatório, a CONITEC considerou a espondilite anquilosante como sinônimo de espondiloartrite axial, nos seus três componentes: axial não radiográfica; axial radiográfica (espondilite anquilosante) e periférica para a avaliação de secuquinumabe em 1ª etapa de terapia biológica para o tratamento da espondilite anquilosante.

É importante reforçar que, na ocasião, a Novartis solicitou a inclusão de secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica para espondiloartrite axial radiográfica, no entanto, a demanda foi avaliada com base em todo o espectro da espondiloartrite axial (forma radiográfica e não radiográfica). Sendo assim, como o secuquinumabe não tinha indicação para a forma não radiográfica da doença, a recomendação da CONITEC foi negativa para a ampliação de secuquinumabe em 1ª etapa de terapia biológica para espondilite anquilosante.

Considerando que em 2020, conforme a Resolução-RE n° 3.306 de 27 de agosto de 2020, o secuquinumabe foi aprovado pela ANVISA para o tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica, a Novartis vem novamente solicitar a ampliação de secuquinumabe em 1ª etapa de terapia biológica para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante, uma vez que agora o secuquinumabe tem indicação para tratar todo o espectro da espondiloartrite axial.

Para tanto apresenta nesta revisão sistemática as evidências científicas que demonstram a eficácia e segurança do secuquinumabe para o tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica. Além disso, apresenta como evidências científicas complementares as

evidências de eficácia e segurança de secuquinumabe a longo prazo (5 anos) no tratamento da espondiloartrite axial radiográfica e a rerepresentação de estudos para espondiloartrite axial radiográfica, descritos nos dossiês anteriores [SIPAR: 25000. 054288/2017-10 e SIPAR: 25000. 047642/2019-11].

5.1 Questão da pesquisa

A revisão sistemática da literatura foi conduzida a fim de responder à seguinte questão de pesquisa: *Secuquinumabe é efetivo e seguro para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica (seguindo os critérios ASAS) e com sinais de inflamação?*

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.

População	Pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica, de acordo com os critérios <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)</i> , e com sinais de inflamação
Intervenção	Secuquinumabe
Comparador	Agentes anti-TNF e placebo
Desfecho	Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, metanálises e ensaios clínicos controlados randomizados.

5.2 Critérios de elegibilidade dos estudos

Critérios de inclusão

- Avaliação de eficácia e/ou segurança do secuquinumabe no tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica, por meio de metanálise, revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado;
- Pacientes adultos com diagnóstico de espondiloartrite axial não radiográfica, de acordo com os critérios *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)*, e com os sinais de inflamação, sendo este identificado pela presença de edema na articulação sacroilíaca (avaliado através da ressonância magnética nuclear, RMN), e/ou por níveis

elevados da proteína C reativa (PCR). Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma;

- Desfechos de interesse relacionados à eficácia, tais como: resposta ASAS40, escore *Bath Ankylosing Spondylitis Disease* (BASDAI), escore *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), variação nos níveis de PCR de alta sensibilidade, escore de edema na articulação sacroilíaca avaliado por RMN, dados de qualidade de vida, entre outros. Adicionalmente, os desfechos de segurança/tolerabilidade, exemplificados por evento adverso (EA) e descontinuação por EA.

Critérios de exclusão

- Revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos e estudos observacionais;
- Estudos que avaliaram medicamentos ou desfechos que não eram de interesse dessa revisão;
- Estudos que avaliaram pacientes com outras condições clínicas;
- Estudos publicados como resumos nos anais de eventos científicos.

5.3 Estratégia de busca

Para a condução dessa revisão sistemática, elaborou-se uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente) através do uso de descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesse em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre aqueles utilizados estão: “secukinumab”, “spondyloarthritis” e “ankylosing spondylitis” (a estratégia de busca completa está disponível no Quadro 8). A referida estratégia foi aplicada em quatro bases de dados distintas: PubMed, Scopus, Cochrane Library e Lilacs (em 14/08/2020). Uma busca suplementar também foi realizada através da consulta de estudos em outras fontes da literatura.

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações citadas anteriormente. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se uma análise seguida de exclusão dos estudos em duplicatas. Na sequência, foi realizado o primeiro *screening* (fase 1) por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados nas bases citadas anteriormente. Os estudos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto aqueles incluídos adentraram para o

segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram os seus dados extraídos.

Na etapa de extração de dados, as seguintes informações foram coletadas em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções, comparadores, e desfechos primários e secundários. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Detalhes das estratégias de busca.

PUBMED

#1 secukinumab [TIAB] OR cosentyx [TIAB] OR secukinumab [Supplementary Concept]

#2 Spondylitis, Ankylosing [MeSH] OR spondyloarthri* [TIAB] OR (ankylosing [TIAB] AND spondylarthr* [TIAB]) OR ankylosing spondylitis [TIAB] OR spondylarthri* [TIAB] OR spondyloarthropat* [TIAB] OR (ankylosing [TIAB] AND spondyloarthrit* [TIAB]) OR (spondylarthr* [TIAB] AND ankylopoietica [TIAB]) OR "spondylitis ankylopoietica" [TIAB] OR "spondyloarthritis ankylopoietica" [TIAB] OR (Bechtere* [TIAB] OR Marie-Struempell [TIAB] OR Marie Struempell [TIAB] OR bekhterev [TIAB]) OR (Rheumatoid [TIAB] AND Spondylitis [TIAB]) OR (Spinal [TIAB] AND Ankylosis [TIAB]) OR (Vertebral [TIAB] OR Ankylosis [TIAB])

Resultados: 185 títulos.

COCHRANE LIBRARY

#1 "secukinumab":ti,ab OR "cosentyx":ti,ab

#2 (spondyloarthri* OR ankylosing spondylitis OR spondylarthri* OR spondyloarthropat* OR spondylitis ankylopoietica OR spondyloarthritis ankylopoietica):ti,ab OR (ankylosing AND spondylarthr*):ti,ab OR (ankylosing AND spondyloarthrit*):ti,ab OR (spondylarthr* AND ankylopoietica):ti,ab OR (Bechtere* OR Marie-Struempell OR Marie Struempell OR bekhterev):ti,ab OR (Rheumatoid AND Spondylitis):ti,ab OR (Spinal AND Ankylosis):ti,ab OR (Vertebral OR Ankylosis):ti,ab

#3 #1 AND #2

#4 "Conference Abstract":pt OR "Journal: Conference Abstract":pt

#5 #3 NOT #4

Resultado: 81 títulos.

SCOPUS

#1 TITLE-ABS("secukinumab" OR "cosentyx")

#2 TITLE-ABS(spondyloarthri* OR ankylosing spondylitis OR spondylarthri* OR spondyloarthropat* OR spondylitis ankylopoietica OR spondyloarthritis ankylopoietica) OR TITLE-ABS(ankylosing AND spondylarthr*) OR TITLE-ABS(ankylosing AND spondyloarthrit*) OR TITLE-ABS(spondylarthr* AND ankylopoietica) OR TITLE-ABS(Bechtere* OR Marie-Struempell OR Marie Struempell OR bekhterev) OR TITLE-ABS(Rheumatoid AND Spondylitis) OR TITLE-ABS(Spinal AND Ankylosis) OR TITLE-ABS(Vertebral OR Ankylosis)

Resultados: 67 títulos.

LILACS

tw:((tw:(secukinumab)) AND (tw:(ankylosing spondylitis))) AND (db:("BRISA" OR "IBECS" OR "LILACS"))
tw:((tw:(secukinumab)) AND (tw:(spondylarthrit*))) AND (db:("BRISA" OR "IBECS" OR "LILACS"))

Resultados: 6 títulos

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.4 Critérios de qualidade

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) foi conduzida utilizando os critérios de avaliação pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials*

(RoB 2.0), recomendado pela colaboração Cochrane [Higgins et al., 2016]. Adicionalmente, os ECR foram avaliados por meio de um *checklist* metodológico para ensaios clínicos randomizados 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].

5.5 Resultados da revisão sistemática da literatura

5.5.1 Seleção dos artigos

Após busca nas bases de dados foram localizados 339 artigos. Após a exclusão das duplicatas, 247 estudos tiveram seus títulos e resumos lidos, sendo que 38 deles passaram para a etapa de leitura na íntegra. Desses, 37 estudos foram excluídos e um único estudo foi incluído ao final dessa revisão sistemática, conforme demonstrado na Figura 6.

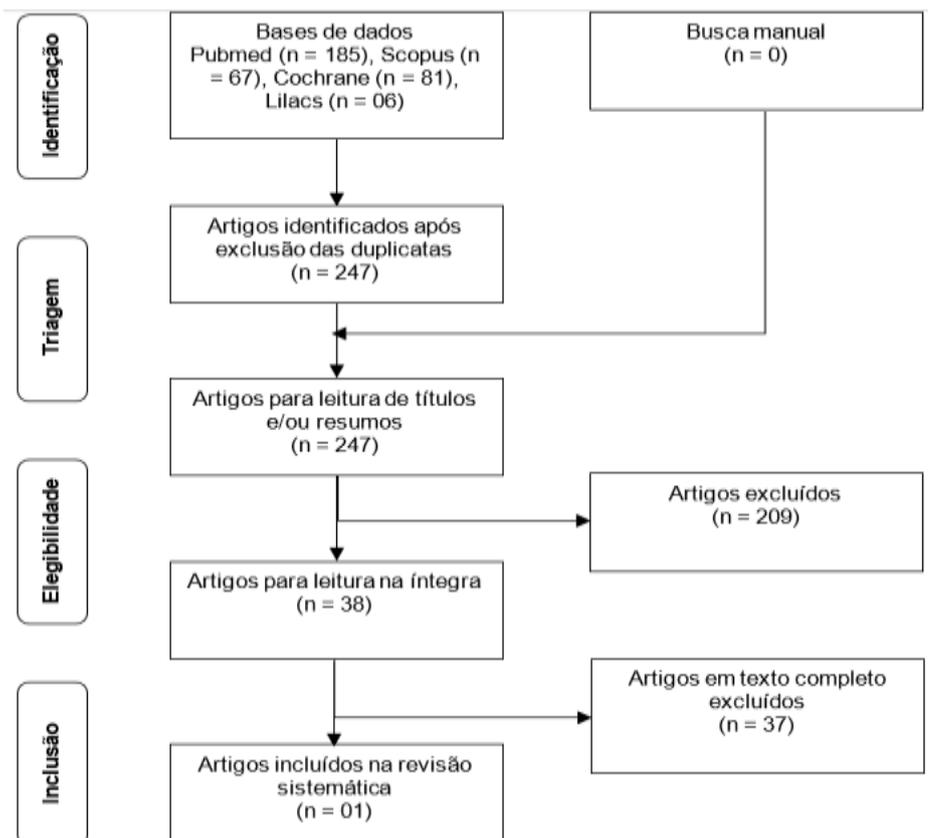


Figura 6. Fluxograma de seleção dos estudos.

5.5.2 Caracterização do estudo selecionado

A caracterização do estudo selecionado segue resumida na Tabela 5.

Tabela 5. Características gerais do estudo PREVENT

Autor, ano	Deodhar et al. (2020b)
Desenho do estudo	Ensaio clínico randomizado duplo cego, fase 3 e multicêntrico
População	Pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica
Intervenção	Secuquinumabe 150mg com dose de ataque (grupo SCKId, n=185) ou sem dose de ataque (grupo SCKnI, n=184)
Comparador	Placebo (n=186)
Desfechos reportados	<ul style="list-style-type: none"> -ASAS40 (população total) na semana 16; -ASAS40 (população total) na semana 52; -ASAS5/6 (semana 16); -ASAS20 (semana 16); -ASQoL (semana 16); -BASDAI (semana 16); -BASDAI50 (semana 16 e 50); -BASFI (semana 16); -Doença inativa ASDAS-CRP <1,3 (semana 52); -hsCRP (semana 16); -Remissão parcial ASAS (semana 16); -SF-36PCS (semana 16); -Eventos adversos

ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*; ASAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; CRP, proteína C reativa; hsCRP, proteína C reativa de alta sensibilidade; SCKId, secuquinumabe 150 mg com dose de ataque; SCKnI, secuquinumabe 150 mg sem dose de ataque; SF-36 PCS, *Short Form-36* escore do componente físico.

5.5.3 Avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído

O único ensaio clínico incluído nesta revisão sistemática foi avaliado quanto ao risco de viés por meio da ferramenta *Risk of Bias* [Higgins et al, 2016]. Um baixo risco de viés para todos os domínios avaliados (randomização, desvio das intervenções pretendidas, dados perdidos, mensuração do desfecho e seleção do resultado) foi observado, de forma que o estudo foi considerado de boa qualidade metodológica – Tabela 6.

Tabela 6. Avaliação individual do risco de viés no ensaio clínico pela ferramenta da Cochrane.

AUTOR/ANO	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado
Deodhar et al. 2020b (PREVENT)	+	+	+	+	+

⊕ = baixo risco; ⊖ = alto risco; ⊙ = risco incerto.

Além disso, o estudo foi avaliado por meio de um *checklist* metodológico para ensaios clínicos randomizados [SIGN, 2015], que sugere uma alta qualidade, conforme Tabela 7.

Tabela 7. Avaliação da qualidade metodológica do estudo.

Checklist metodológico para ECRs incluídos		Identificação do estudo
Seção I – Validade interna		Deodhar et al. 2020b (PREVENT)
1.1	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S
1.2	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S
1.3	Houve sigilo da alocação?	S
1.4	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	S
1.5	Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	S
1.6	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S
1.7	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	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?	SEC c/ataque: 15,7% SEC s/ataque: 10,3% Placebo: 14%
1.9	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	S
1.10	Quando o estudo é realizado em mais de um centro, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	NS
Seção II – Avaliação global do estudo		
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés?	<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
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	Conclusão: Ao longo de 52 semanas, secuquinumabe proporcionou melhora significativa e sustentada nos sinais e sintomas de pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica, em conjunto com um perfil de segurança adequado.

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.

5.6 Descrição dos resultados do estudo controlado e randomizado

❖ Deodhar et al., 2020b – Estudo PREVENT

Deodhar e colaboradores (2020b) publicaram os resultados do estudo PREVENT, caracterizado por ser um ECR, fase 3 e duplo cego. Sua condução ocorreu em 130 centros e em 24 países, localizados na América do Norte e Central, Oceania e Ásia. Esse estudo teve por objetivo avaliar o uso de secuquinumabe 150 mg (com ou sem dose de ataque) em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica.

Nesse estudo foram publicados os dados referentes aos desfechos de eficácia (até a semana 52) e de segurança (até a semana 52 para todos pacientes, e até a semana 104 para uma parte deles). Dentre os principais critérios de inclusão dos participantes, pode-se citar:

- Pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de espondiloartrite axial não radiográfica (seguindo os critérios ASAS) e com sinais de inflamação articulares, como sacroilíte (confirmada através da RMN) e/ou níveis alterados de PCR;
- Pacientes anteriormente tratados com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) (não mais do que um tratamento prévio) poderiam participar do estudo caso tivessem apresentado intolerância ou resposta inadequada ao tratamento;
- Espondiloartrite axial ativa avaliada pelo escore BASDAI de 4 cm ou mais;
- Dor espinhal mensurada pelo escore BASDAI (avaliada pela questão número 2) de 4 ou mais centímetros;
- Dor nas costas mensurados por Escala Visual Analógica de pelo menos 40 mm;
- Pacientes em uso de ao menos dois medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e com resposta inadequada.

Em relação aos motivos de exclusão, os principais foram: pacientes com evidência de sacroilíte que atendiam aos critérios de classificação modificados de Nova Iorque para espondilite anquilosante; outras condições clínicas inflamatórias ativas que não a espondiloartrite axial (incluindo doença inflamatória intestinal e uveíte); evidência de infecção ou doença maligna detectados por raio X do tórax; infecção sistêmica ativa duas semanas anteriormente ao início do estudo; histórico ou presença de HIV, hepatite B ou C, ou tuberculose; histórico de doença linfoproliferativa ou de doença maligna nos últimos cinco anos; tratamento com outros agentes biológicos que não os inibidores de TNF; grávidas e lactantes; pacientes que possuíam impossibilidade de realizar RMN ou em uso de opióides de alta potência.

Os pacientes foram estratificados (de acordo com os sinais objetivos de inflamação na fase de *screening*) e randomizados (1:1:1) em três diferentes grupos: I) secuquinumabe 150 mg com dose de ataque (grupo SCKId), II) secuquinumabe 150 mg sem dose de ataque (grupo SCKnI), ou III) placebo (grupo PLA). Os participantes receberam as referidas intervenções semanalmente no primeiro mês (semana 0, 1, 2 e 3), por via subcutânea. A partir da quarta semana, as intervenções foram aplicadas uma vez ao mês.

Durante o estudo, os pacientes possuíam permissão para continuarem recebendo as seguintes medicações: sulfassalazina (≤ 3 g/dia), metotrexato (≤ 25 mg/semana), corticosteroides (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) e AINEs.

Além disso, permitiu-se a troca de tratamento para secuquinumabe 150 mg ou tratamento de suporte a partir da semana 20. Caso o tratamento de suporte escolhido fosse um inibidor de TNF, seria necessário um *wash out* de 12 semanas. Após 52 semanas, todos os pacientes, excetuando-se aqueles direcionados a um tratamento de suporte, receberam secuquinumabe até a semana 100 ou até a descontinuação do estudo (fase aberta). A partir da semana 104, todos os participantes que completaram o estudo poderiam continuar em uma fase de extensão de dois anos.

O período duplo cego do estudo foi de dois anos, seguido de uma fase de extensão com o mesmo período de tempo (fase aberta). O estudo PREVENT contou com dois planos de análise, sendo um utilizado em países europeus e outros países, com exceção dos Estados Unidos, (plano A, 16 semanas), enquanto o outro foi conduzido nos Estados Unidos (plano B, 52 semanas).

Os desfechos primários selecionados foram a proporção de pacientes não tratados anteriormente com inibidores de TNF, que receberam SCKId e alcançaram a resposta ASAS40 na semana 16 (plano de análise A), e aqueles tratados com SCKnI que alcançaram ASAS40 na semana 52 (plano de análise B). Já os desfechos secundários incluíram: resposta ASAS40, resposta ASAS5/6, avaliação da atividade da doença medida pela variação no escore BASDAI, funcionalidade medida pela variação no escore BASFI, resposta BASDAI50, variação nos níveis de PCR de alta sensibilidade, escore de edema na articulação sacroilíaca avaliado por RMN, resposta ASAS20, variação no escore do componente físico do questionário *Short Form-36* (SF-36) e do escore *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL), remissão parcial ASAS4 e escore de doença inativa ASDAS-CRP. Além disso, também foram avaliados os desfechos relacionados à segurança e tolerabilidade (EAs e descontinuações do tratamento).

Esse estudo randomizou 555 pacientes, sendo que 185 deles foram alocados no grupo SCKId, 184 no grupo SCKnI e 186 no grupo placebo. As principais características basais dos participantes do estudo estão apresentadas na Tabela 8.

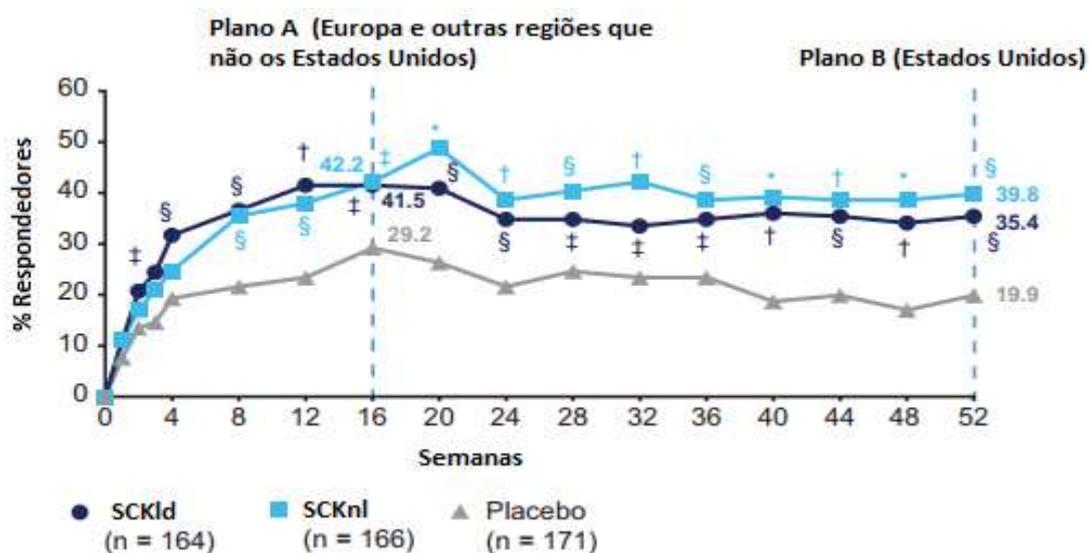
Tabela 8. Características basais dos pacientes incluídos no estudo PREVENT

Variável	SCKId (n = 185)	SCKnI (n = 184)	Placebo (n = 186)
Idade (anos), média (DP)	39,10 (11,45)	39,80 (11,68)	39,30 (11,47)
Masculino, n (%)	80 (43,2)	84 (45,7)	91 (48,9)
Branco, n (%)	176 (95,1)	165 (89,7)	167 (89,8)
IMC, média (DP)	27,13 (5,50)	27,17 (5,75)	26,87 (5,61)
Tempo a partir do diagnóstico, média em anos (DP)	2,75 (4,63)	2,12 (3,05)	2,96 (5,01)
Duração dos sintomas, média em anos (DP)	8,72 (9,27)	8,57 (8,64)	8,39 (8,34)
Proteína C reativa de alta sensibilidade elevada (> 5 mg/L), n (%)	104 (56,2)	107 (58,2)	105 (56,5)
Proteína C reativa de alta sensibilidade, média (DP)	13,17 (27,21)	9,67 (15,82)	10,76 (21,34)
Pacientes não tratados anteriormente com inibidores de TNF	164 (88,6)	166 (90,2)	171 (91,9)
Uso concomitante de AINES, n (%)	154 (83,2)	153 (83,2)	156 (83,9)
Uso concomitante de metotrexato, n (%)	17 (9,2)	15 (8,2)	23 (12,4)
Uso concomitante de sulfasalazina, n (%)	29 (15,7)	24 (13,0)	29 (15,6)
Uso concomitante de esteroides, n (%)	14 (7,6)	17 (9,2)	17 (9,1)
Escore BASDAI, média (DP)	7,08 (1,33)	6,93 (1,45)	6,76 (1,24)
Escore ASDAS-CRP, média (DP)	3,70 (0,87)	3,59 (0,78)	3,49 (0,81)
Histórico de uveíte	21 (11,4)	26 (14,1)	18 (9,7)

ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; AINES, anti-inflamatório não esteroide; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corporal; PLA, placebo; PCR, proteína C reativa; SCKId, secuquinumabe 150 mg com dose de ataque; SCKnI, secuquinumabe 150 mg sem dose de ataque; TNF, fator de necrose tumoral.

Em relação ao plano A de análise, o desfecho ASAS40 foi alcançado por 41,5% e 29,2% dos pacientes não tratados anteriormente com inibidores de TNF, respectivamente, nos grupos SCKId e placebo ($p = 0,0197$) na semana 16 do estudo. Quanto ao plano B de análise,

avaliado na semana 52, uma proporção maior de pacientes no grupo SCKnI atingiram o desfecho ASAS40 na comparação com o grupo placebo (39,8% versus 19,9%; $p < 0,0021$). Essas e outras informações estão apresentadas na Figura 7.



SCKId, secuquinumabe 150 mg com dose de ataque; SCKnI, secuquinumabe 150 mg sem dose de ataque. Nota: * $P < 0,0001$; † $P < 0,001$; § $P < 0,01$; e # $P < 0,05$ versus placebo.

Figura 7. Resposta ASAS40 em pacientes não tratados anteriormente com inibidores de TNF (desfecho primário).

Ambos os grupos que receberam secuquinumabe (com ou sem dose de ataque) demonstraram resultados superiores na comparação com o grupo placebo para todos os desfechos secundários estabelecidos para o plano de análise A (semana 16).

Para os desfechos secundários avaliados no plano de análise B, secuquinumabe apresentou resultados estatisticamente superiores para a maioria dos desfechos nas semanas 16 e 52. Não foram reportadas diferenças estatísticas na comparação entre o grupo SCKId com o grupo placebo para o desfecho doença inativa ASDAS-CRP. Consequentemente, os desfechos de escore de edema da articulação sacroilíaca (este, avaliado por RMN) e ASQoL não foram testados quanto à significância para este grupo.

A maioria dos pacientes com secuquinumabe (com dose de ataque) alcançou melhora na qualidade de vida relacionada à saúde na semana 16, com taxas de resposta melhoradas ainda mais na semana 52. Outras informações relacionadas aos desfechos de eficácia estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9. Desfechos de eficácia reportados pelo estudo PREVENT

Variável	SCKId (n = 185)	SCKNl (n = 184)	Placebo (n = 186)	Valor de p (PLA vs. SCKId; PLA vs. SCKNl)
ASAS40 (população total) na semana 16	40,0	40,8	28,0	0,0108; 0,0087
ASAS40 (população total) na semana 52	33,5	38,0	19,4	0,0015; 0,0016
ASAS5/6 (semana 16)	40,0	35,9	23,7	0,0005; 0,0094
BASDAI (semana 16)	-2,35 (0,20)	-2,43 (0,20)	-1,46 (0,21)	0,0006; 0,0002
BASDAI50 (semana 16)	37,3	37,5	21,0	0,0001; 0,0002
BASDAI50 (semana 50)	30,8	35,3	19,9	0,0056; 0,0061
hsCRP (semana 16)	0,64 (1,08)	0,64 (1,08)	0,91 (1,08)	0,0002; 0,0002
BASFI (semana 16)	-1,75 (0,20)	-1,64 (0,20)	-1,01 (0,21)	0,0041; 0,0143
Escore de edema da articulação sacroilíaca avaliado por RMN (semana 16)	-1,68 (0,24)	-1,03 (0,18)	-0,39 (0,15)	<0,0001; <0,0001
ASAS20 na semana 16	56,8	58,2	45,7	0,0260; 0,0149
SF-36 PCS na semana 16	5,71 (0,68)	5,57 (0,69)	2,93 (0,71)	0,0006; 0,0011
ASQoL (semana 16)	-3,45 (0,41)	-3,62 (0,41)	-1,84 (0,42)	0,0008; 0,0002
Remissão parcial ASAS (semana 16)	21,6	21,2	7,0	<0,0001; 0,0001
Doença inativa ASDAS-CRP <1,3 (semana 52)	15,7	23,9	10,2	0,0577; 0,0003

ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*; ASAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; CRP, proteína C reativa; hsCRP, proteína C reativa de alta sensibilidade; PLA, placebo; SCKId, secuquinumabe 150 mg com dose de ataque; SCKNl, secuquinumabe 150 mg sem dose de ataque; SF-36 PCS, *Short Form-36* escore do componente físico; RMN, ressonância magnética nuclear.

O tempo médio de exposição foi de 564; 578 e 214 dias, respectivamente, nos grupos SCKId, SCKNl e placebo. O tempo médio de exposição do secuquinumabe (qualquer grupo, independentemente do cegamento ou troca durante o estudo), foi de 509 dias. Os eventos de

segurança foram similares àqueles já conhecidos do medicamento. No geral, os EAs reportados em todos os grupos ao longo do estudo foram considerados leves ou moderados. Até a semana 20, os EAs mais frequentes foram: nasofaringite, diarreia, dor de cabeça e infecção do trato respiratório superior. Não foi descrito nenhum óbito, reativação de hepatite B ou tuberculose, ou candidíase esofágica. Os três casos constatados de doença maligna foram considerados como não relacionados ao tratamento. Os principais resultados de segurança estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Desfechos de segurança reportados pelo estudo PREVENT

	SCKId	SCKnI	Secuquinumabe	Placebo
Até a semana 20				
	N = 185	N = 184	N = 369	N = 186
Qualquer EA, n (%)	119 (64,3)	107 (58,2)	226 (61,2)	101 (54,3)
EA graves, n (%)	2 (1,1)	4 (2,2)	6 (1,6)	5 (2,7)
DEA, n (%)	0	3 (1,6)	3 (0,8)	3 (1,6)
Óbitos	0	0	0	0
Nasofaringite	27 (14,6)	19 (10,3)	46 (12,5)	23 (12,4)
Diarreia	14 (7,6)	9 (4,9)	23 (6,2)	7 (3,8)
Dor de cabeça	17 (9,2)	5 (2,7)	22 (6,0)	7 (3,8)
Infecção do trato respiratório superior	11 (5,9)	11 (6,0)	22 (6,0)	7 (3,8)
Infecções graves	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)	0
Doença inflamatória intestinal	0	1 (0,5)	1 (0,3)	0
Eventos cardiovasculares adversos maiores	0	0	0	1 (0,5)
Uveíte	2 (1,1)	0	2 (0,5)	1 (0,5)
Todo o período de avaliação				
	SCKId	SCKnI	Secuquinumabe	Placebo
	N = 185	N = 184	N = 543	N = 186
Qualquer EA, n (%)	162 (87,6)	156 (84,8)	431 (79,4)	121 (65,1)
EA graves, n (%)	20 (10,8)	12 (6,5)	39 (7,2)	8 (4,3)
DEA, n (%)	7 (3,8)	13 (7,1)	24 (4,4)	3 (1,6)
Óbitos	0	0	0	0
Principais EA, n (EAIR/100 pacientes-ano)				

Nasofaringite	56 (25,4)	43 (17,6)	122 (19,4)	32 (32,5)
Diarreia	23 (8,8)	20 (7,4)	50 (7,1)	10 (9,5)
Dor de cabeça	26 (10,1)	12 (4,3)	46 (6,5)	9 (8,6)
Infecção do trato respiratório superior	25 (9,6)	24 (9,0)	59 (8,4)	13 (12,4)
EA selecionados, n (EAIR/100 pacientes-ano)				
Infecções graves	5 (1,8)	5 (1,7)	12 (1,6)	1 (0,9)
Doença inflamatória intestinal	3 (1,1)	1 (0,3)	7 (0,9)	0
Eventos cardiovasculares adversos maiores	0	0	0	1 (0,9)
Uveíte	5 (1,8)	2 (0,7)	9 (1,2)	2 (1,8)
Doença maligna	0	0	3 (0,4)	0
Tentativa de suicídio	0	1 (0,3)	1 (0,1)	0

DA, dose de ataque; DEA, descontinuação por evento adverso; EA, evento adverso; EAIR, taxas de incidência ajustadas à exposição; PLA, placebo; SCKId, secuquinumabe 150 mg com dose de ataque; SCKnI, secuquinumabe 150 mg sem dose de ataque. Nota: EAIR (EA com frequência superior a 5% (semana 20), e > 5,0 casos por 100 pacientes-ano, no grupo secuquinumabe (todo período de avaliação).

5.7 Evidências científicas complementares

Neste tópico apresentamos um resumo das evidências clínicas de secuquinumabe em espondiloartrite axial radiográfica, apresentados e analisados pela CONITEC nos dossiês anteriores [SIPAR: 25000. 054288/2017-10 e SIPAR: 25000. 047642/2019-11].

Cabe ressaltar que, nos dossiês anteriores de secuquinumabe para esta indicação, foram apresentados os resultados de seguimento dos estudos pivotais MEASURE 1 e MEASURE 2 de até 4 e 3 anos, respectivamente. Sendo assim, neste dossiê apresentamos os estudos (MEASURE 1 e MEASURE 2), que demonstram a eficácia e segurança a longo prazo (5 anos) do secuquinumabe para o tratamento da espondiloartrite axial radiográfica (Tabela 11 e 12). Outras evidências apresentadas incluem os estudos MEASURE 3, MEASURE 4, metanálise de Ungprasert et al., 2017 e um estudo de comparação indireta de Maksymowych et al., 2018 (Tabela 13 - 16).

❖ **Baraliakos et al., 2019 – MEASURE 1 (resultados de longo prazo – 5 anos)**

Tabela 11. Descrição das evidências do estudo

Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, fase III, duplo-cego, multicêntrico, placebo controlado (5 anos)
População	Pacientes com espondiloartrite axial radiográfica ativa moderada a grave com ou sem uso prévio de anti-TNF
Intervenção/ Comparador	secuquinumabe / placebo
Desfechos	ASAS20; ASAS40; ASAS5/6; ASDAS-CPR; BASDAI; BASDAI50; BASFI; BASMI; SF-36PCS; FACIT-fadigue; remissão parcial ASAS e segurança
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dos 274 pacientes que entraram na extensão do estudo, 84% (230/274) completaram 5 anos de tratamento. ✓ Os resultados de eficácia ao longo de 5 anos foram: Resposta ASAS20/ASAS40: 78,6% / 65,2%; BASDAI 50: 63,4%; Resposta ASAS 5/6: 65,2%; ASDAS-PCR (doença inativa): 27,3%; Remissão parcial de ASAS: 34,8%; ✓ Um total de 82 pacientes em secuquinumabe 75 mg (56,2%) tiveram sua dose aumentada para 150 mg após semana 168 e as respostas ASAS40, ASAS-PR, ASAS 5/6 e BASDAI50 foram melhores nesses pacientes cuja dose foi escalonada de secuquinumabe 75 para 150 mg. Secuquinumabe foi bem tolerado com um perfil de segurança consistente durante o estudo. ✓ Segurança: As taxas de incidência ajustadas pela exposição com secuquinumabe para eventos adversos selecionados foram de: 1,8 por 100 pacientes/ano para uveíte e 0,5 para doença inflamatória intestinal. Secuquinumabe foi bem tolerado com um perfil de segurança consistente durante todo o período do estudo.
Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Secuquinumabe 150 mg fornece eficácia sustentada em vários domínios da espondiloartrite axial radiográfica, incluindo sinais e sintomas e função física, com um perfil de segurança favorável e consistente ao longo de 5 anos de tratamento, sem nenhum novo ou inesperado risco de segurança identificado.

❖ **Ortega et al., 2020 – MEASURE 2 (resultados de longo prazo – 5 anos)**

Tabela 12. Descrição das evidências do estudo

Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, fase III, duplo-cego, multicêntrico, placebo controlado (5 anos)
População	Pacientes com espondiloartrite axial radiográfica ativa moderada a grave com ou sem uso prévio de anti-TNF
Intervenção/ Comparador	secuquinumabe / placebo
Desfechos	ASAS20; ASAS40; ASAS5/6; ASDAS-CPR; BASDAI; BASDAI50; BASFI; BASMI; SF-36PCS; FACIT-fadigue; remissão parcial ASAS e segurança
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 219 pacientes foram randomizados durante o estudo e 150 (68%) completaram 5 anos de tratamento, incluindo 82 (77%) de 106 pacientes no grupo de secuquinumabe 150 mg e 68 (65%) de 105 no grupo de secuquinumabe 75 mg. A análise de eficácia no grupo de secuquinumabe 150 mg incluiu 53 pacientes que completaram o estudo. ✓ 134 (61%) dos 219 pacientes eram <i>naïves</i> de anti-TNF e 85 (39%) responderam inadequadamente ao anti-TNF. ✓ Respostas ASAS em 5 anos com secuquinumabe 150 mg foram 67% para ASA20 e 50% para ASAS40. Melhora sustentada foi observada em outros desfechos de eficácia com secuquinumabe 150 mg em 5 anos. ✓ Em 5 anos, a proporção de pacientes que alcançaram desfechos de eficácia foram: <ul style="list-style-type: none"> BASDAI 50: 53% (44/83); Resposta ASAS 5/6: 51% (42/83); ASDAS-PCR (doença inativa): 21% (17/81); Remissão parcial de ASAS: 25% (21/83). ✓ Segurança: As taxas de incidência ajustadas pela exposição com qualquer dose de secuquinumabe para eventos adversos selecionados foram de: 1 por 100 pacientes/ano para infecções por <i>Cândida</i>; 0,5 para doença de Crohn; 0,4 para colite ulcerativa; 0,6 para eventos cardiovasculares adversos maiores; 0,5 para uveíte e 0,6 para malignidade.
Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Secuquinumabe 150 mg proporcionou melhora sustentada nos sinais, sintomas e função física em pacientes com espondiloartrite axial radiográfica após 5 anos de tratamento. ✓ O perfil de segurança do secuquinumabe permaneceu consistente com os resultados dos estudos anteriores.

❖ **Pavelka et al., 2017 – MEASURE 3**

Tabela 13. Descrição das evidências do estudo

Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, fase III, duplo-cego, multicêntrico, placebo controlado
População	Pacientes com espondiloartrite axial radiográfica ativa moderada a grave com ou sem uso prévio de anti-TNF
Intervenção/ Comparador	secuquinumabe / placebo
Desfechos	ASAS20; ASAS40; remissão parcial ASAS; hsCPR; ASAS 5/6; BASDAI; SIAQ
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 226 pacientes foram randomicamente e distribuídos entre secuquinumabe 300mg (n = 76), secuquinumabe 150mg (n = 74) ou placebo (n = 76). Os pacientes foram randomizados para receber secuquinumabe 10 mg/kg por via intravenosa dose inicial e nas semanas 2 e 4, seguidas das doses subcutâneas de secuquinumabe 150mg ou 300 mg a cada 4 semanas. ✓ Taxa de resposta ASAS20, na semana 16, foi de 60,5% com secuquinumabe IV-300 mg; 58,1% com secuquinumabe IV-150mg vs. 36,8% com o placebo. 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. ✓ 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%). ✓ Taxas de resposta 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). ✓ Melhora na pontuação total do BASDAI desde a linha de base até a semana 16, 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). ✓ Pacientes que alcançaram a remissão parcial ASAS, na semana 16, foi significativamente maior para o secuquinumabe IV-300 mg (21,1%) em comparação com o placebo (1,3%), enquanto que para o grupo do secuquinumabe IV-150mg o resultado foi e 9,5%. ✓ Segurança: 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.
Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Secuquinumabe 150mg e 300mg proporcionou melhora rápida, significativa e sustentada nos sinais e sintomas de pacientes com espondiloartrite axial radiográfica em 52 semanas. ✓ O perfil de segurança foi consistente ao reportado nos estudos clínicos anteriores.

❖ **Kivitz et al., 2018 – MEASURE 4**

Tabela 14. Descrição das evidências do estudo

Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, fase III, duplo-cego, multicêntrico, placebo controlado
População	Pacientes com espondiloartrite axial radiográfica ativa moderada a grave com ou sem uso prévio de anti-TNF
Intervenção/ Comparador	secuquinumabe / placebo
Desfechos	ASAS20; ASAS40; hsCPR; ASAS 5/6; BASDAI; SF-36 PCS; ASQol; segurança e tolerabilidade
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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). Na semana 16, todos os pacientes do grupo placebo mudaram para secuquinumabe 150mg subcutâneo a cada 4 semanas ✓ 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 <i>versus</i> 47% do grupo do placebo. ✓ Os resultados clínicos observados, na semana 16, para todos os desfechos em ambos os regimes de tratamento com secuquinumabe foram sustentados ou melhorados em 104 semanas de tratamento. Os pacientes originalmente randomizados para placebo mostraram melhora nas taxas de resposta ASAS20 e ASAS40, (77,7% e 60,6%, respectivamente), bem como melhores resultados nos outros desfechos, na semana 104, após a mudança para secuquinumabe 150mg. ✓ Segurança: 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.
Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Secuquinumabe 150mg, com ou sem dose de indução, resultou em redução rápida e sustentada dos sinais e sintomas dos pacientes com espondiloartrite axial radiográfica e as diferenças não foram estatisticamente significantes na semana 16. ✓ O perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores de fase 3 e mantiveram-se sustentados por 2 anos.

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

Tabela 15. Descrição das evidências do estudo

Tipo de estudo	Revisão sistemática com comparação indireta + pareamento das populações dos estudos selecionados
População	Após pareamento, a população avaliada foi aquela com espondiloartrite axial radiográfica sem uso prévio de anti-TNF
Intervenção/ Comparador	Secuquinumabe, adalimumabe, placebo
Desfechos	ASAS20; ASAS40, PtGA, BASFI, BASMI, ASQoL, BASDAI, dor, CPR
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dados individuais de pacientes dos grupos do secuquinumabe dos estudos MEASURE 1 e MEASURE 2 foram ponderados de forma a parear com as características dos pacientes no <i>baseline</i> do grupo adalimumabe do estudo ATLAS. ✓ Uma das principais diferenças entre as populações dos estudos era que a população tratada com secuquinumabe 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. O processo de pareamento das características entre as duas populações levou a uma redução do tamanho da amostra ✓ Na semana 16, a resposta ASAS20 foi significativamente superior para secuquinumabe 150mg, comparado ao adalimumabe. Na semana 24, os resultados ASAS20 e ASAS40 foram significativamente superiores para secuquinumabe 150mg. Na semana 52, o ASAS40 foi significativamente superior para secuquinumabe 150mg. ✓ Na semana 12, o tratamento com adalimumabe resultou em melhoras significativas, quando comparado ao secuquinumabe, nos desfechos: PtGA, BASFI, BASDAI e BASMI. Na semana 24, secuquinumabe mostrou melhora significativamente superior versus adalimumabe nos desfechos: avaliação da dor nas costas, dor noturna, enteses dolorosas e contagem das articulações edemaciadas.
Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 ASAS20 e ASAS40.

❖ **Ungprasert et al., 2017 – Metanálise**

Tabela 16. Descrição das evidências do estudo

Tipo de estudo	Metanálise de estudos clínicos randomizados
População	Pacientes com espondiloartrite axial radiográfica ativa com falha ou intolerância aos AINEs
Intervenção/ Comparador	Secuquinumabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, tofacitinibe
Desfechos	ASAS20
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 18 estudos foram selecionados para inclusão na metanálise. Destes, 14 envolvendo biológicos anti-TNF (2321 pacientes), dois envolvendo o secuquinumabe (405 pacientes), um envolvendo o certolizumabe pegol (142 pacientes) e um estudo envolvendo o tofacitinibe (103 pacientes). ✓ Os tratamentos foram então comparados entre si usando placebo como o comparador comum e não houve diferença significativa em qualquer comparação. ✓ A razão de chance em atingir a taxa de resposta ASAS20, entre os pacientes tratados com biológicos anti-TNF comparados com o placebo, foi de 4,31 e entre os pacientes tratados com secuquinumabe comparados com o placebo, foi de 3,45.
Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> ✓ A metanálise demonstrou que as chances de alcançar uma resposta ASAS20, em pacientes com espondiloartrite axial radiográfica que não apresentaram uma resposta adequada ou foram intolerantes aos AINEs, não diferiram significativamente entre os inibidores de TNF, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe.

5.8 Considerações finais

As evidências científicas apresentadas neste dossiê indicam eficácia do secuquinumabe no tratamento de pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica. Os principais achados foram provenientes de um único ECR duplo cego, considerado de boa qualidade metodológica e de baixo risco de viés [Deodhar et al., 2020b]. O uso de secuquinumabe apresentou superioridade em relação ao placebo para a maioria dos desfechos de eficácia que foram avaliados, como o ASAS40, fornecendo alívio rápido e duradouro no controle dos sinais e sintomas da nr-axSpA, incluindo dor, mobilidade e fadiga.

Além disso, o secuquinumabe demonstrou um perfil de segurança adequado, de maneira que a maioria dos EAs foram considerados leves ou moderados, somado ao fato de que as frequências observadas de EAs graves e descontinuações por EA foram similares na comparação com aquelas apresentadas pelo grupo placebo [Deodhar et al., 2020b].

Em relação ao tratamento da espondiloartrite axial radiográfica, os resultados dos estudos MEASURE demonstram que o secuquinumabe apresenta taxas de resposta superiores ao placebo em relação ao desfecho ASAS20 e as medidas de desfechos secundários incluindo a resposta ASAS40, ASAS 5/6, BASDAI (alteração do *baseline*) confirmam a eficácia clínica de secuquinumabe sobre a atividade da doença e a qualidade de vida, com secuquinumabe demonstrando significativos benefícios no controle dos sinais e sintomas da doença [Pavelka et al., 2017; Kivitz et al., 2018]. Além disso, o secuquinumabe apresenta eficácia similar aos agentes biológicos anti-TNF e segurança equivalente ao placebo [Ungprasert et al., 2017; Maksymowych et al., 2018].

Ainda em relação à eficácia e segurança do secuquinumabe, no tratamento da espondiloartrite axial radiográfica, vale ressaltar que, os resultados dos estudos pivotais (MEASURE 1 e MEASURE 2) demonstram a eficácia sustentada em vários domínios da espondiloartrite axial radiográfica, incluindo sinais, sintomas e função física, com um perfil de segurança favorável e consistente ao longo de 5 anos de tratamento, sem nenhum novo ou inesperado risco de segurança identificado [Baraliakos et al., 2019; Ortega et al., 2020].

6 METANÁLISE DE COMPARAÇÃO INDIRETA

Considerando que, com base na revisão sistemática da literatura, não foram encontrados estudos de comparação direta e indireta entre o secuquinumabe e os demais biológicos disponíveis no SUS para o tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica, a Novartis conduziu uma metanálise em rede, com o objetivo de comparar a eficácia de secuquinumabe com outros agentes biológicos (anti-TNF) aprovados pelas Agências Regulatórias e disponíveis no SUS, para a indicação da nr-axSpA, a fim de corroborar com a evidência clínica de secuquinumabe para o tratamento da nr-axSpA, apresentada no capítulo anterior deste documento. O relatório da metanálise está disponível no Anexo 6 deste dossiê.

6.1 Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática para identificar ensaios clínicos controlados randomizados avaliando a eficácia do secuquinumabe e agentes anti-TNF em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica. A população de interesse na revisão sistemática da literatura era de pacientes adultos (≥ 18 anos) com espondiloartrite axial não radiográfica (ativa com sinais objetivos de inflamação) após resposta inadequada ou intolerância a medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais.

Foram excluídos do escopo da revisão sistemática: estudos de espondiloartrite axial somente em populações com espondiloartrite axial radiográfica, ou onde os resultados não foram relatados separadamente para pacientes com espondiloartrite axial radiográfica *versus* pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica, ou incluindo tanto pacientes adultos quanto pediátricos onde os resultados não foram relatados separadamente para adultos *versus* pediátricos. Além disso, estudos avaliando tratamentos de primeira linha como AINEs e exercícios físicos também foram excluídos do escopo da revisão sistemática. A Tabela 17 a seguir detalha os critérios de elegibilidade considerados no estudo.

Tabela 17. Critérios de elegibilidade

CRITÉRIOS	INCLUSÃO	EXCLUSÃO
POPULAÇÃO DE PACIENTES	<ul style="list-style-type: none"> População adulta (≥ 18 anos) com espondiloartrite axial não radiográfica – após resposta inadequada ou intolerância aos AINEs 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos de espondiloartrite axial somente em populações com espondilite anquilosante radiográfica Estudos de espondiloartrite axial onde os resultados não foram relatados separadamente para pacientes com espondilite anquilosante radiográfica <i>versus</i> pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica Estudos incluindo tanto pacientes adultos quanto pediátricos onde os resultados não foram relatados separadamente para adultos <i>versus</i> pediátricos
INTERVENÇÕES	<ul style="list-style-type: none"> Secuquinumabe, Adalimumabe, Etanercepte, Certolizumabe pegol, Golimumabe 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos avaliando tratamentos de primeira linha como AINEs, exercícios físicos etc.
TIPO DE ESTUDO	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio clínico controlado randomizados (fase II e III) e estudos de extensão Estudos observacionais 	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio não-randomizados Revisões sistemáticas/metanálises Relatos de casos, séries de casos, editoriais e cartas Estudos não-humanos
LINGUAGEM	<ul style="list-style-type: none"> Somente estudos de língua inglesa 	<ul style="list-style-type: none"> Publicações com títulos e resumos em outra linguagem que não seja a inglesa
DATA DE PUBLICAÇÃO	<ul style="list-style-type: none"> Sem restrição de período 	

A metanálise foi realizada sob uma estrutura Bayesiana, utilizando os dados da revisão sistemática e do estudo PREVENT, apresentando os desfechos ASAS40, BASDAI50, BASDAI CFB (variação do BASDAI em relação à linha de base) e BASFI CFB (variação do BASFI em relação à linha de base). Para ASAS e BASDAI, as escalas são contínuas, mas os ensaios normalmente as relatam categorizadas usando um ou mais limites pré-definidos. As respostas nesses desfechos (ASAS40 e BASDAI50) foram analisados usando um modelo linear generalizado com função de *link logit* e probabilidade binomial. Os dados foram combinados em 12-16 semanas para maximizar as evidências disponíveis. Para secuquinumabe, foram usados dados de 12 e 16 semanas; 16 semanas no cenário base (já que este foi o desfecho primário para o Plano de Análise A do PREVENT) e 12 semanas em uma análise de sensibilidade.

Uma variedade de modelos estatísticos foi implementada com base na correlação de resultados para testar várias suposições. Além disso, ajustes de placebo, modelos de efeitos fixos e aleatórios foram estimados. A intercambialidade foi considerada como uma

representação mais realista dos efeitos do tratamento ao considerar os tratamentos como tendo uma estimativa de efeitos similares (mas não idênticos). Os principais modelos estatísticos utilizados estão listados na Tabela 18.

Tabela 18. Principais modelos utilizados na NMA

	Resultados não correlacionados: ASAS40, BASDAI50, BASDAI CFB, BASFI CFB	Conjunto BASDAI CFB e BASDAI 50	Conjunto BASDAI CFB e BASDAI 50 com correlação BASFI
Efeitos de tratamento intercambiáveis para todos os tratamentos	✓	✓	✓
Efeitos de tratamento intercambiáveis para anti-TNF	✓	✓	✓
Diferentes efeitos de tratamento	✓	✓	✓

Modelos conjuntos foram preferidos com base no fato de que os resultados do BASDAI 50 e o BASDAI CFB são semelhantes, e o BASDAI provavelmente estaria correlacionado com o BASFI CFB. A terminologia adotada na NMA para o modelo conjunto de BASDAI50 e BASDAI CFB foi (*joint_BASDAI50_BASDAIcfb*) e para o modelo conjunto de BASDAI50 e BASDAI CFB considerado juntamente com a correlação com BASFI CFB foi (*joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb*).

Análise de sensibilidade foi conduzida para pressupostos como período de tempo de uso de secuquinumabe e exclusão do estudo HAIBEL [Haibel et al., 2008]. Além disso, foi realizada uma avaliação qualitativa e quantitativa dos modificadores de efeito potenciais, seguida por meta-regressão. As variáveis avaliadas na meta-regressão foram: linha de base BASDAI, BASFI, idade média, porcentagem masculina e proporção HLA-B27.

6.2 Estudos incluídos

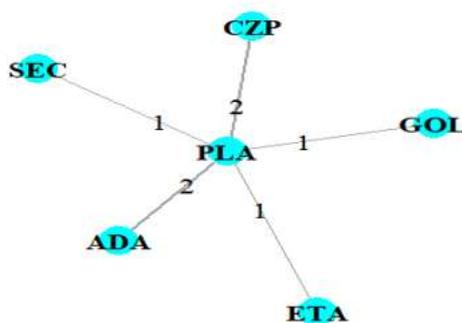
A Tabela 19 mostra os estudos incluídos na revisão sistemática da literatura nesta metanálise.

Tabela 19. Evidências para a metanálise

NOME DO ESTUDO	TRATAMENTOS
ABILITY-1 [Sieper et al.,2013; van der Heijde et al., 2018]	Adalimumabe, Placebo
C-AxSpAnd [Deodhar et al., 2019]	Certolizumabe pegol 200 mg, Placebo
EMBARK [Dougados et al., 2014]	Etanercepte, Placebo
GO-AHEAD [Sieper et al., 2015b]	Golimumabe, Placebo
[Haibel et al,2008]	Adalimumabe, Placebo
RAPID-AxSpA [Landewe et al., 2014; Sieper et al.,2015c; van der Heijde et al., 2017]	Certolizumabe pegol 200 mg e 400 mg, Placebo
PREVENT [Deodhar et al,2020b]	Secuquinumabe 150 mg

Poucos estudos foram excluídos da análise. O estudo ABILITY-3 para adalimumabe foi excluído do escopo da revisão sistemática por ser um estudo de descontinuação sem dados relevantes disponíveis para um período de 12-16 semanas de exposição ao tratamento. O estudo ESTHER para etanercepte também foi excluído da análise por não ser um estudo controlado por placebo (sulfassalazina como comparador), ao contrário de outros estudos listados na Tabela 18. Isto significou que este estudo não pôde ser conectado à rede de evidência apresentada na Figura 8.

No caso do estudo RAPID-AxSpA, os braços certolizumabe pegol 200 mg e 400 mg são agrupados. Os resultados médios ponderados dos braços certolizumabe pegol 200 mg e 400 mg são usados para a análise. Esta abordagem está de acordo com a avaliação de tecnologia TA383 realizada anteriormente pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [Corbett, et al. 2016]. Com base nos estudos acima e no estudo PREVENT para secuquinumabe, foi gerado o seguinte diagrama de rede.



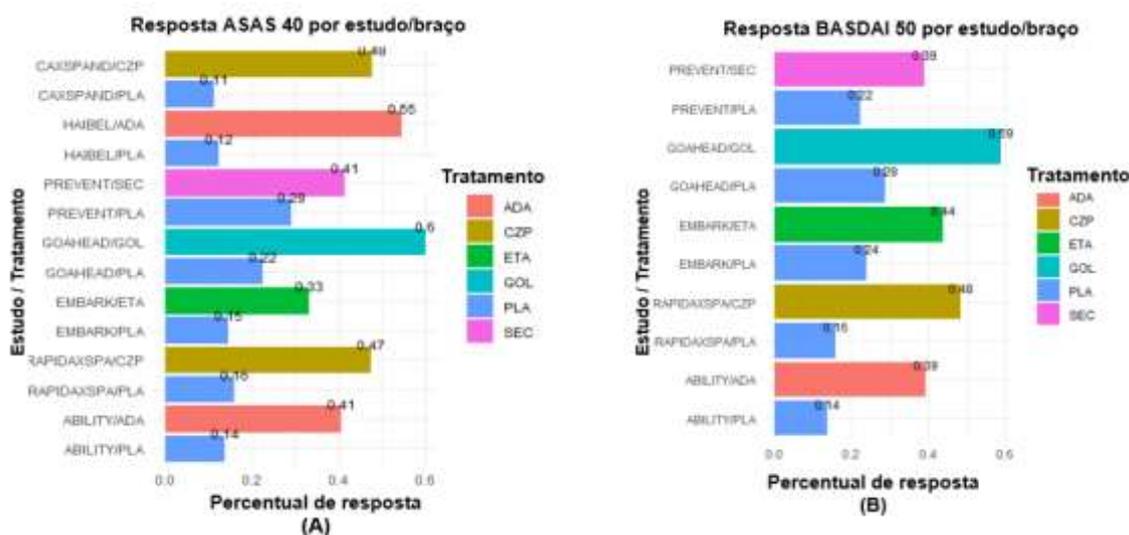
¹ Neste diagrama, os vértices denotam os tratamentos e as linhas denotam as conexões de evidência entre dois tratamentos. O número representa o número de ensaios que comparam os dois vértices/tratamentos. SEC: secuquinumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe; PLA: placebo

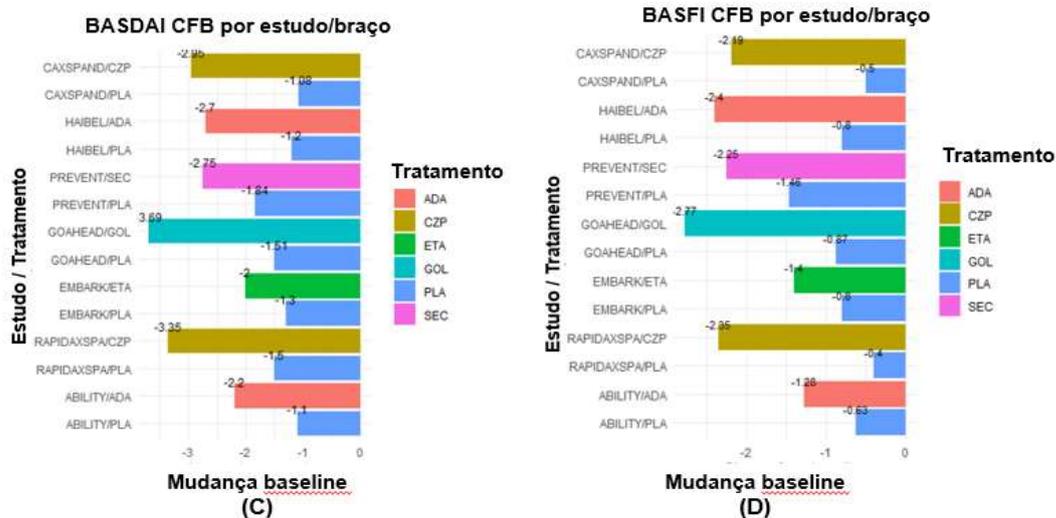
Figura 8. Diagrama de rede das evidências¹

6.3 Resultados

6.3.1 Análises principais

Foi realizada uma análise exploratória das respostas por estudo e braço e foram observadas variações nas respostas de placebo entre os estudos. Em particular, foi observado que o estudo PREVENT teve alta resposta de placebo para os parâmetros ASAS40, BASDAI CFB (variação do BASDAI em relação à linha de base) e BASFI CFB (variação do BASFI em relação à linha de base), o que impacta negativamente as estimativas de eficácia de secuquinumabe na metanálise – Figura 9.



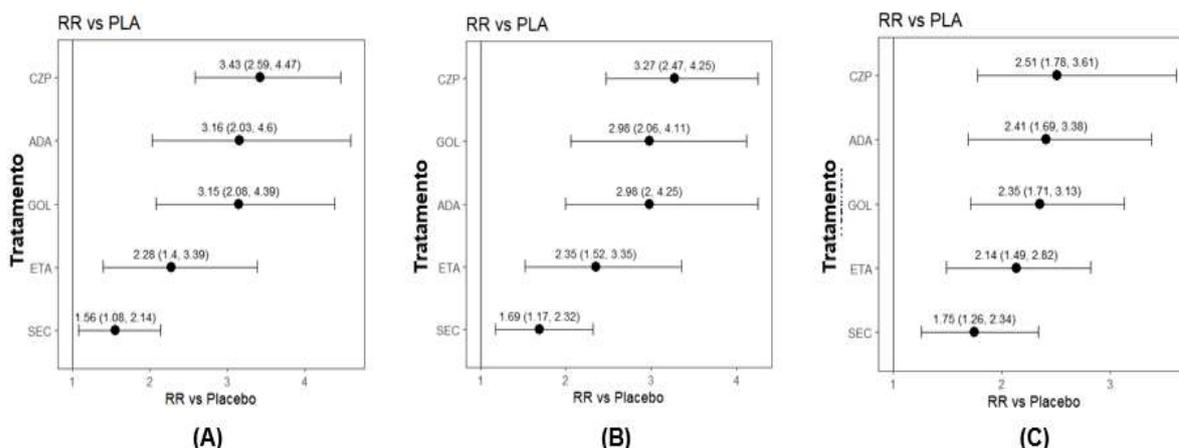


*Do inglês change from baseline (CFB), que mostra a mudança em relação à linha de base

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; PLA: placebo; SEC: secuquinumabe

Figura 9. Resposta por estudo/braço (A) ASAS40 (B) BASDAI 50 (C) BASDAI CFB (D) BASFI CFB*

Apresentados abaixo estão os Riscos Relativos (RR) médios e seus respectivos intervalos de 95% de confiança para o desfecho ASAS40 para todos os tratamentos avaliados vs. placebo. Valores mais altos indicam maior eficácia *versus* placebo. De forma geral, certolizumabe pegol tende a apresentar o melhor desempenho em todos os tipos de modelos, enquanto secuquinumabe e etanercepte tem desempenho semelhante. Os RRs estimados estão mais próximos para modelos que utilizam efeitos de troca devido à suposição de efeitos de classe (Figura 10 B e C).



Expressos como risco relativo (RR) médio com 95% de intervalo de confiança para o modelo de (A) Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos independentes (B) Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos intercambiáveis (C) Efeitos fixos em anti-TNFs intercambiáveis

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

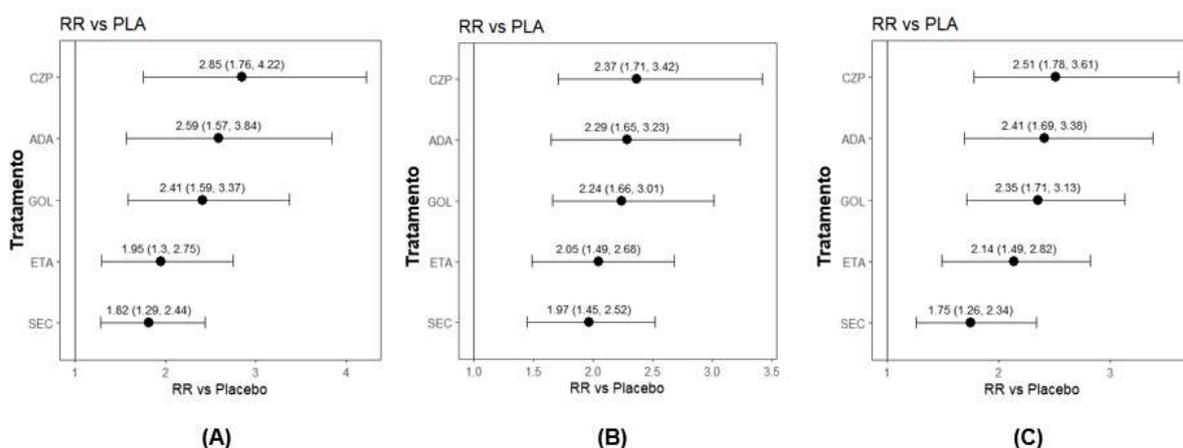
Figura 10. Resultados de ASAS40

Para os resultados do ASAS40, os modelos anti-TNF intercambiáveis apresentaram o melhor ajuste, possuindo o DIC (do inglês “*deviance information criterion*”, que significa critério de informação de desvio) mais baixo. Além disso, o desvio padrão do efeito de classe foi encontrado como sendo inferior ao de todos os modelos biológicos intercambiáveis (0,44 vs. 0,73). Ambos os modelos mostram um ajuste razoavelmente bom, com o total de desvios residuais próximos ao número de dados – Tabela 20.

Tabela 20. Comparação de vários tipos de modelos para o resultado ASAS40

Tipo de modelo	DIC	Desvio residual total	Nº de dados	Desvio padrão entre estudos (efeitos aleatórios)	Efeito de classe do desvio padrão (modelos de efeitos intercambiáveis)
Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos independentes	88,98	13,29 (5,67; 24,72)	14	NA	NA
Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos intercambiáveis	88,34	13,20 (5,62; 24,54)	14	NA	0,73 (0,23; 1,68)
Efeitos fixos em anti-TNFs intercambiáveis	87,25	12,85 (5,74; 23,47)	14	NA	0,44 (0,14; 1,53)

Abaixo estão os Riscos Relativos (RR) médios e seus respectivos intervalos de 95% de confiança para o desfecho BASDAI50 para todos os tratamentos avaliados vs. placebo. De forma geral, certolizumabe pegol tende a apresentar o melhor desempenho em todos os tipos de modelos, enquanto secuquinumabe e etanercepte apresentam desempenho semelhante – Figura 11.



Expressos como risco relativo (RR) médio com 95% de intervalo de confiança inferior e superior para (A) Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos independentes (B) Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos intercambiáveis (C) Efeitos fixos em anti-TNFs intercambiáveis.

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquimumabe

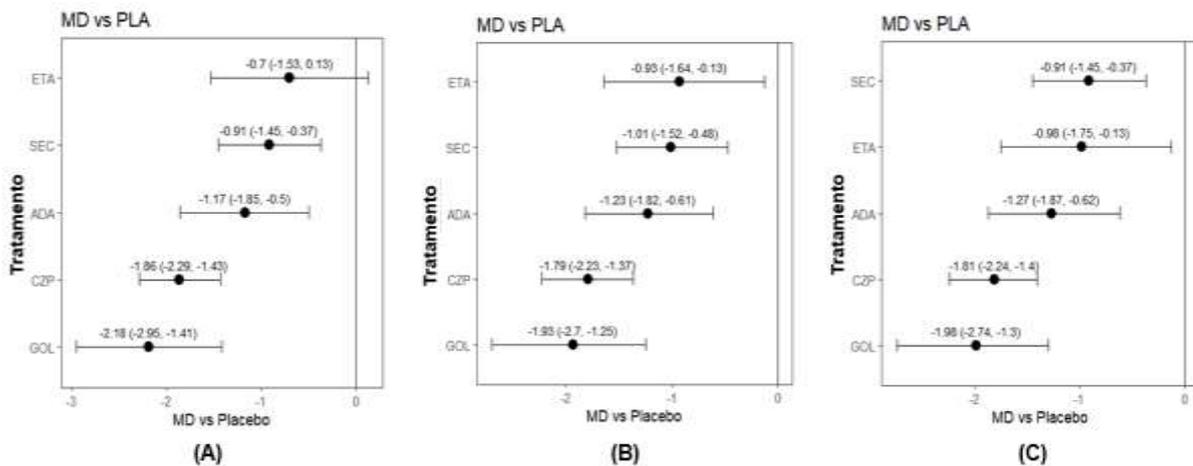
Figura 11. Resultados do BASDAI50

Os resultados de ajuste do modelo para todos os diferentes modelos para o BASDAI50 também são apresentados abaixo. O modelo só de biológicos intercambiáveis tem o DIC mais baixo e, portanto, melhor ajuste. Além disso, o desvio padrão do modelo de todos os tratamentos biológicos intercambiáveis foi considerado inferior ao modelo de anti-TNF intercambiável (0,35 vs. 0,40). Ambos os modelos apresentam um ajuste razoavelmente bom, com o total de desvios residuais próximos ao número de dados – Tabela 21.

Tabela 21. Comparação de vários tipos de modelos para o resultado BASDAI50

Tipo de modelo	DIC	Desvio residual total	Nº de dados	Desvio padrão entre estudos (efeitos aleatórios)	Efeito de classe do desvio padrão (modelos de efeitos intercambiáveis)
Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos independentes	67,58	10,05 (3,27; 20,54)	10	NA	NA
Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos intercambiáveis	64,89	9,33 (3,31; 18,59)	10	NA	0,35 (0,02; 1,19)
Efeitos fixos em anti-TNFs intercambiáveis	65,03	9,08 (3,10; 18,57)	10	NA	0,40 (0,01; 1,45)

Além disso, também foi analisada a variação do BASDAI em relação à linha de base (BASDAI CFB), expressa através da diferença média (DM) em comparação com placebo para todos os tratamentos analisados. Uma diferença média inferior implica uma mudança maior da linha de base em relação ao placebo. De forma geral, golimumabe apresentou o melhor desempenho em todos os tipos de modelos, e secuquimumabe apresenta desempenho semelhante ao etanercepte e adalimumabe – Figura 12. As diferenças médias estimadas estão mais próximas em modelos que consideram efeitos de tratamento intercambiáveis devido à suposição dos efeitos de classe – Figura 12 B e C.



Expressa como a diferença média (DM) com intervalo de 95% de confiança inferior e superior para (A) Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos independentes (B) Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos intercambiáveis (C) Efeitos fixos em Anti-TNFs intercambiáveis.

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

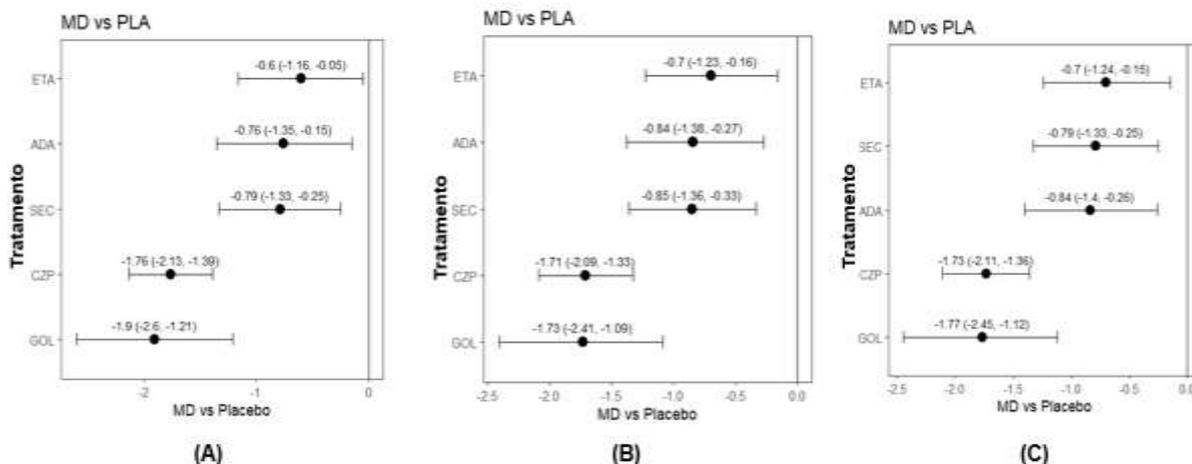
Figura 12. Resultados da variação do BASDAI em relação à linha de base

Os resultados de ajuste do modelo para todos os diferentes modelos também são apresentados abaixo – Tabela 22. O modelo independente de efeitos fixos tem o DIC mais baixo (13,82), e, portanto, o melhor ajuste nesse caso.

Tabela 22. Comparação de vários tipos de modelos para o resultado BASDAI CFB

Tipo de modelo	DIC	Desvio residual total	Nº de dados	Desvio padrão entre estudos (efeitos aleatórios)	Efeito de classe do desvio padrão (modelos de efeitos intercambiáveis)
Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos independentes	13,82	12,21 (4,60; 23,58)	14	NA	NA
Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos intercambiáveis	13,83	12,69 (4,77; 24,32)	14	NA	0,73 (0,17; 1,71)
Efeitos fixos em anti-TNFs intercambiáveis	14,12	12,78 (4,78; 24,19)	14	NA	0,78 (0,10; 1,82)

Também foram analisados os resultados da variação do BASFI em relação à linha de base (BASFI CFB), mostrando que o secuquinumabe performou de forma similar ao adalimumabe e etanercepte, enquanto golimumabe e certolizumabe pegol tendem a um melhor desempenho – Figura 13.



Expressa como a diferença média (DM) com intervalo de 95% de confiança inferior e superior para (A) Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos independentes (B) Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos intercambiáveis (C) Efeitos fixos em Anti-TNFs intercambiáveis.

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

Figura 13. Resultados da variação do BASFI em relação à linha de base

Os resultados de ajuste do modelo para todos os diferentes modelos são apresentados abaixo. O modelo de efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos intercambiáveis tem o DIC mais baixo (13,34), e, portanto, o melhor ajuste nesse caso – Tabela 23.

Tabela 23. Comparação de vários tipos de modelos para o resultado BASFI CFB

Tipo de modelo	DIC	Desvio residual total	Nº de dados	Desvio padrão entre estudos (efeitos aleatórios)	Efeito de classe do desvio padrão (modelos de efeitos intercambiáveis)
Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos independentes	13,58	13,36 (5,76; 24,72)	14	NA	NA
Efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos intercambiáveis	13,34	13,59 (5,85; 25,20)	14	NA	0,78 (0,27; 1,72)
Efeitos fixos em anti-TNFs intercambiáveis	13,65	13,67 (5,81; 25,31)	14	NA	0,89 (0,29; 1,85)

Além disso, também foi realizado uma modelagem conjunta dos resultados da BASFI e BASDAI. O BASDAI 50 é a probabilidade de ter uma redução na pontuação BASDAI de 50%. Portanto, a proporção de respondedores do BASDAI 50 pode ser conectada à mudança na pontuação absoluta do BASDAI a partir da linha de base (BASDAI CFB) observada em cada estudo (modelo este chamado de “*joint_BASDAI50_BASDAIcfb*”). O modelo de efeitos fixos em todos os tratamentos biológicos intercambiáveis teve o melhor ajuste (DIC mais baixo). Abaixo estão as estimativas dos parâmetros e os resultados deste modelo – Tabela 24.

Tabela 24. Estimativas dos parâmetros da modelagem conjunta “joint_BASDAI50_BASDAICFB”

Parâmetro	Descrição	Todos efeitos independentes	Todos intercambiáveis	Anti-TNF intercambiável
re	Efeito de classe vs PLA	NA	-1,44 (-2,12;-0,76)	-1,59 (-2,34;-0,78)
d[2]	Efeito do tratamento ADA vs PLA	-1,33 (-1,91;-0,73)	-1,36 (-1,87;-0,82)	-1,43 (-1,92;-0,86)
d[3]	Efeito do tratamento CER vs PLA	-1,87 (-2,26;-1,48)	-1,79 (-2,18;-1,4)	-1,8 (-2,19;-1,44)
d[4]	Efeito do tratamento ETA vs PLA	-1,08 (-1,69;-0,45)	-1,19 (-1,73;-0,6)	-1,8 (-1,83;-0,63)
d[5]	Efeito do tratamento GOL vs PLA	-1,99 (-2,59;-1,41)	-1,84 (-2,41;-1,31)	-1,85 (-2,41;-1,36)
d[6]	Efeito do tratamento SEC vs PLA	-0,94 (-1,33;-0,55)	-1,03 (-1,42;-0,63)	-0,95 (-1,34;-0,56)
rho[1]	Correlação entre o BASDAI da linha de base e o BASDAI CFB para todos os tratamentos biológicos	0,66 (-0,02;0,99)	0,61 (-0,14;0,99)	0,62 (-0,13;0,99)
rho[2]	Correlação entre o BASDAI da linha de base e o BASDAI CFB para PLA	0,67 (0,16;0,99)	0,68 (0,18;0,99)	0,68 (0,17;0,99)
sd	Desvio padrão do efeito médio (re)	NA	0,61 (0,17;1,54)	0,56 (0,04;1,65)
DIC	Critério de informação de desvio (do inglês <i>deviance information criterion</i>)	69,52	69,34	69,61

Uma modelagem conjunta também foi realizada para os resultados do BASDAI50 e BASDAI CFB considerando, também, a correlação com BASFI CFB (modelagem chamada de “*joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb*”). Nessa modelagem, o modelo só com biológicos intercambiáveis teve o melhor ajuste (DIC mais baixo). No caso do modelo de todos os efeitos independentes, foram observados amplos intervalos de confiança para estimativas dos parâmetros, sugerindo um ajuste do modelo menor que o ideal – Tabela 25.

Tabela 25. Estimativas dos parâmetros da modelagem conjunta “joint_correlated_BASDAI50_BASDAICFB_BASFICFB”

Parâmetro	Descrição	Todos efeitos independentes	Todos intercambiáveis	Anti-TNF intercambiável
re1	Efeito de classe do BASDAI vs PLA	NA	-1,49 (-2,08;-0,89)	-1,6 (-2,29;-0,9)
re2	Efeito de classe do BASFI vs PLA	NA	-1,29 (-1,98;-0,6)	-1,37 (-2,19;-0,53)
d1[2]	Efeito do tratamento do BASDAI ADA vs PLA	-1,41 (-3,13;0,07)	-1,48 (-2,12;-0,87)	-1,54 (-2,18;-0,88)
d1[3]	Efeito do tratamento do BASDAI CER vs PLA	-1,87 (-3,39;-0,43)	-1,63 (-2,21;-1,02)	-1,72 (-2,3;-1,09)
d1[4]	Efeito do tratamento do BASDAI ETA vs PLA	-1,1 (-3,23;1)	-1,39 (-2,07;-0,68)	-1,43 (-2,14;-0,62)
d1[5]	Efeito do tratamento do BASDAI GOL vs PLA	-2,05 (-4,29;-0,03)	-1,63 (-2,33;-0,95)	-1,73 (-2,44;-1,02)
d1[6]	Efeito do tratamento do BASDAI SEC vs PLA	-0,97 (-3,24;1,07)	-1,31 (-2,01;-0,64)	-0,93 (-1,99;0,16)
d2[2]	Efeito do tratamento do BASFI ADA vs PLA	-0,93 (-3,24;1,02)	-1,18 (-1,95;-0,41)	-1,21 (-2,08;-0,33)
d2[3]	Efeito do tratamento do BASFI CER vs PLA	-1,82 (-3,79;0,09)	-1,47 (-2,15;-0,72)	-1,53 (-2,28;-0,7)
d2[4]	Efeito do tratamento do BASFI ETA vs PLA	-0,72 (-3,63;1,99)	-1,19 (-2,01;0,29)	-1,22 (-2,13;-0,22)
d2[5]	Efeito do tratamento do BASFI GOL vs PLA	-1,93 (-4,79;0,75)	-1,44 (-2,25;-0,64)	-1,5 (-2,43;-0,58)
d2[6]	Efeito do tratamento do BASFI SEC vs PLA	-0,82 (-3,73;1,76)	-1,2 (-2,01;-0,41)	-0,79 (-2,36;0,83)
rho[1]	Correlação entre o BASDAI e BASDAI CFB para todos os tratamentos biológicos	0,69 (0,12;0,99)	0,66 (0,09;0,99)	0,66 (0,1;0,99)
rho[2]	Correlação entre o BASDAI e BASDAI CFB para PLA	0,68 (0,18;0,99)	0,69 (0,2;0,99)	0,68 (0,19;0,99)
cor	Correlação entre BASDAI e BASFI CFB	0,53 (0,03;0,98)	0,64 (0,05;0,99)	0,59 (0,04;0,99)
sd[1]	Desvio padrão do efeito médio do BASDAI	0,47 (0,01;2,04)	0,3 (0,02;0,83)	0,27 (0,01;0,85)

sd[2]	Desvio padrão do efeito médio do BASFI	0,65 (0,02;2,58)	0,4 (0,04;1,04)	0,42 (0,03;1,19)
sd.re	Desvio padrão do efeito médio (comum para BASDAI e BASFI)	NA	0,32 (0,01;0,91)	0,37 (0,01;1,13)
DIC	Critério de informação de desvio (do inglês <i>deviance information criterion</i>)	110,8	110,3	111

Uma comparação de ajuste do modelo entre a abordagem de resultados não correlacionados/independentes e a abordagem *joint_BASDAI50_BASDAIcfb* e *joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb* foi feita tanto qualitativa quanto quantitativamente. Os modelos incorporaram mais informações em uma estrutura de modelagem comum, sendo assim teoricamente mais interessantes. Essas também foram as abordagens preferidas na avaliação de tecnologia TA383 realizada pelo NICE [NICE, 2016].

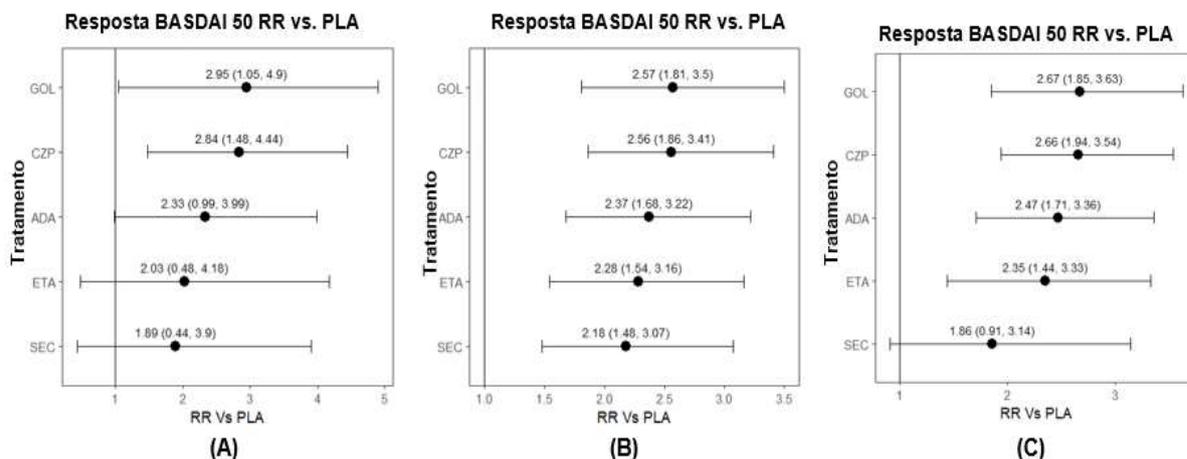
Observou-se que ambos os modelos de efeito intercambiável melhoram as estimativas do BASDAI CFB em comparação com o modelo de resultados não correlacionados/independentes. O desvio padrão ficou menor nos modelos *joint_BASDAI50_BASDAIcfb* e *joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb* em comparação com o modelo de resultados não correlacionados/independentes, conforme mostra a Tabela 26.

Tabela 26. Modelos de efeitos intercambiáveis para o resultado do BASDAI CFB

Modelo	Todos os tratamentos biológicos intercambiáveis	Todos anti-TNFs intercambiáveis
BASDAI CFB de resultados independentes	-1,38 (0,40)	-1,50 (0,48)
<i>joint_BASDAI50_BASDAIcfb</i>	-1,45 (0,33)	-1,59 (0,37)
<i>joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb</i>	-1,49 (0,30)	-1,62 (0,35)

Abaixo estão os resultados de risco relativo do BASDAI 50 vs. placebo, diferença média do BASFI CFB vs. placebo com intervalo de 95% de confiança obtidos da modelagem conjunta do modelo *joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb* – Figura 14-16. As estimativas do efeito do tratamento são consistentes com as dos modelos não correlacionados, com apenas pequenas variações nas estimativas. De forma geral, secuqinumabe, etanercepte e adalimumabe continuam com desempenho similar para os desfechos analisados. Entretanto,

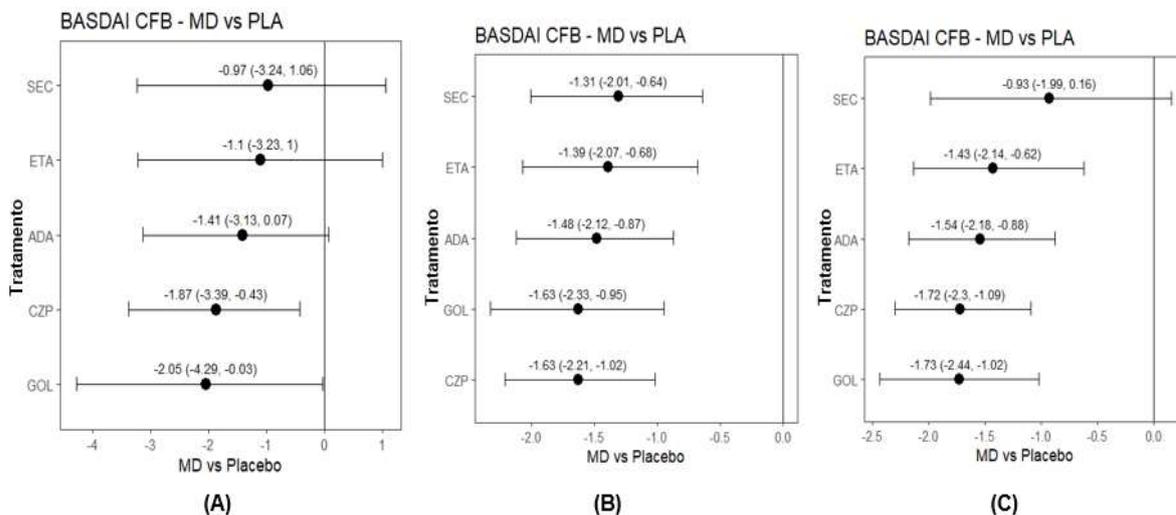
foram observados grandes intervalos de confiança para o modelo considerando todos os tratamentos independentes, sugerindo ajuste abaixo do ideal. Isto se deve ao fato de que todos os parâmetros são estimados simultaneamente em um número limitado de estudos, enquanto um efeito de classe comum foi estimado nos outros modelos.



Estimativa do risco relativo (RR) do BASDAI 50 vs placebo para (A) todos os tratamentos biológicos independentes (B) todos os tratamentos biológicos intercambiáveis (C) todos os tratamentos Anti-TNFs intercambiáveis.

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

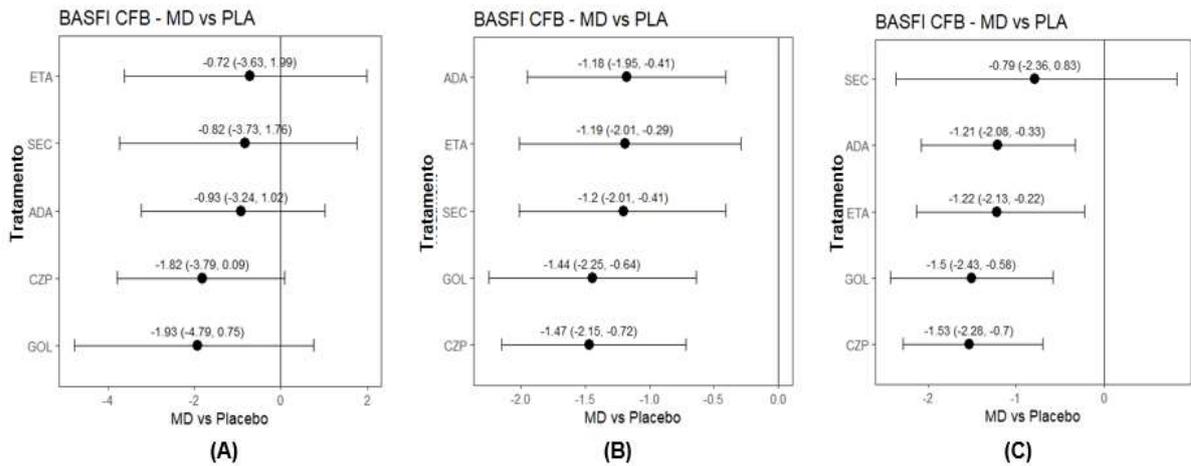
Figura 14. Resultados do joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb



Estimativa do risco relativo (RR) do BASDAI CFB vs placebo para (A) todos os tratamentos biológicos independentes (B) todos os tratamentos biológicos intercambiáveis (C) todos os tratamentos Anti-TNFs intercambiáveis.

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

Figura 15. Resultados do joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb



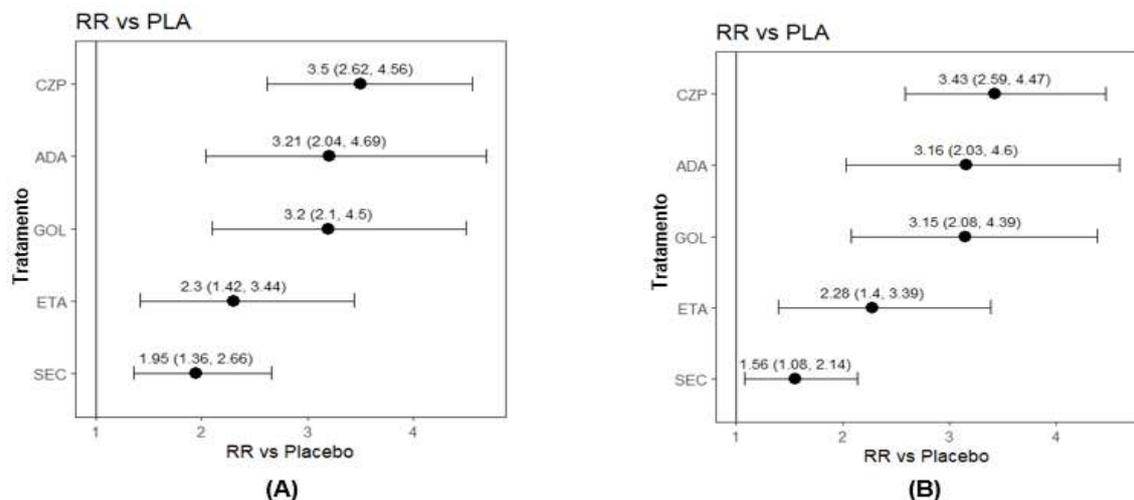
Estimativa do risco relativo (RR) do BASFI CFB vs placebo para (A) todos os tratamentos biológicos independentes (B) todos os tratamentos biológicos intercambiáveis (C) todos os tratamentos Anti-TNFs intercambiáveis.

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

Figura 16. Resultados do joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb

6.3.2 Análise de sensibilidade com dados de secuquinumabe 12 semanas vs. 16 semanas

No caso do ASAS40, as estimativas do secuquinumabe foram ligeiramente melhoradas ao utilizar dados de 12 semanas do PREVENT, com RR de 1,95 (1,36; 2,66), comparado a 1,56 (1,08; 2,66) dos dados de 16 semanas. Os gráficos abaixo comparam as estimativas obtidas para o ASAS40 sob a hipótese de efeitos fixos independentes – Figura 17.



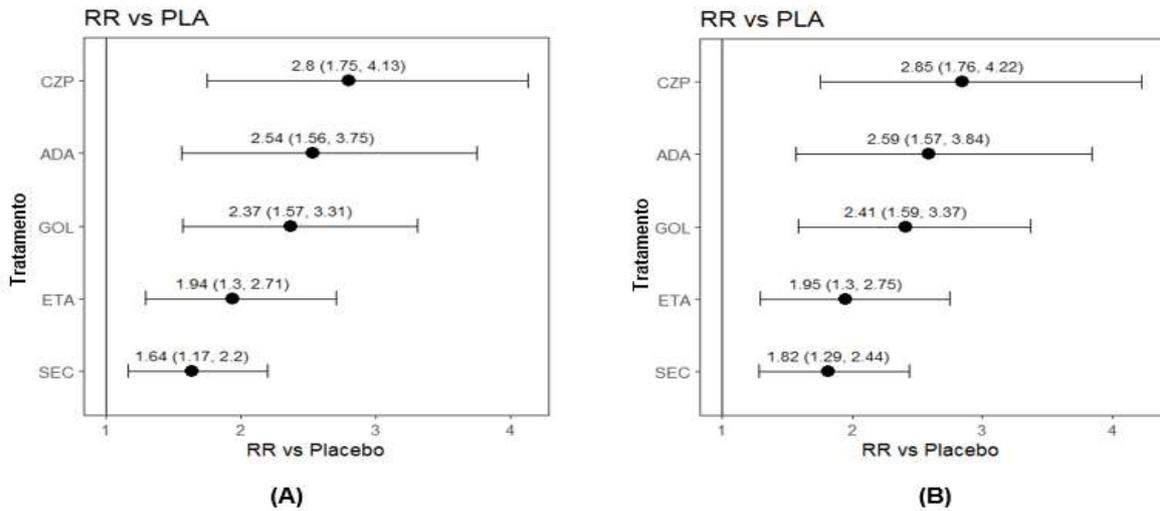
(A) secuquinumabe por 12 semanas (B) secuquinumabe por 16 semanas

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

Figura 17. Resultado do ASAS40 com RR (intervalo de 95% de confiança)

No caso do BASDAI50, as estimativas da secuquinumabe foram ligeiramente melhores ao usar dados de 16 semanas do PREVENT, sendo o RR 1,82 (1,29; 2,44) comparado com 1,64 (1,17; 2,2) ao usar dados de 12 semanas do PREVENT. Os gráficos abaixo comparam as

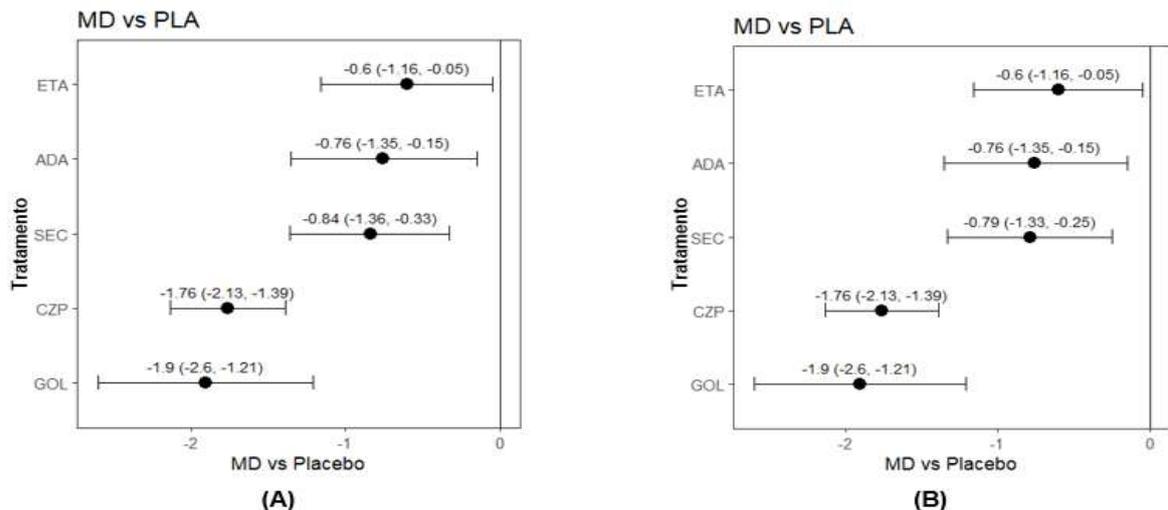
estimativas obtidas para o BASDAI50 sob a hipótese de efeitos fixos independentes – Figura 18.



(A) secuquinumabe por 12 semanas (B) secuquinumabe por 16 semanas
 ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe.

Figura 18. Resultado do BASDAI50 com RR (intervalo de 95% de confiança)

Já no caso da variação do BASDAI e BASFI em relação à linha de base, as estimativas do secuquinumabe foram semelhantes tanto para os dados de 12 semanas quanto para os de 16 semanas. Os gráficos abaixo comparam as estimativas obtidas para a variação do BASFI em comparação à linha de base (BASFI CFB) sob a hipótese de efeitos fixos independentes – Figura 19.



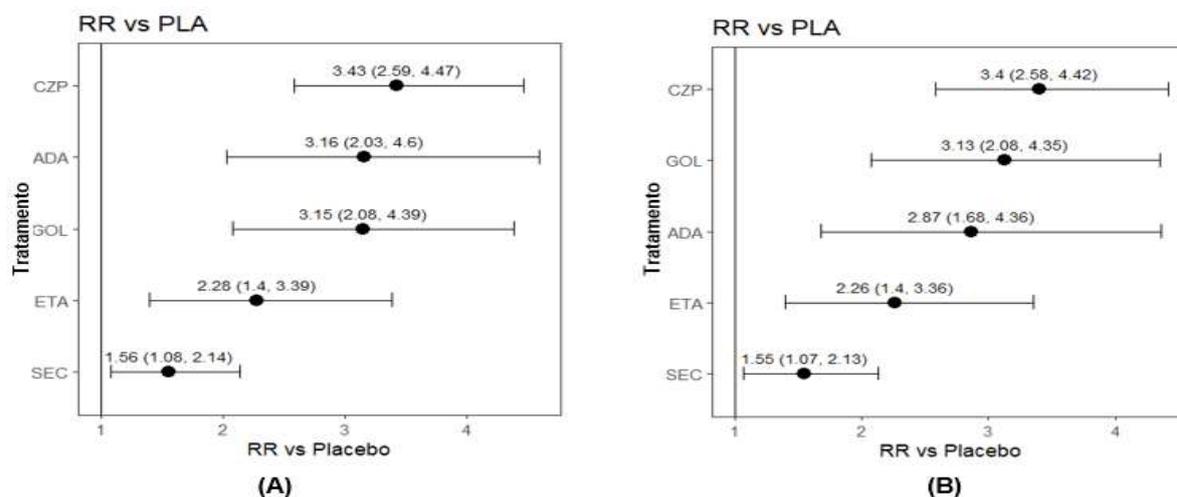
Expressa como a diferença média (MD), com intervalo de 95% de confiança, para (A) secuquinumabe por 12 semanas (B) secuquinumabe por 16 semanas.

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe.

Figura 19. Resultados da variação do BASFI em relação à linha de base

6.3.3 Análise de sensibilidade excluindo o estudo Haibel

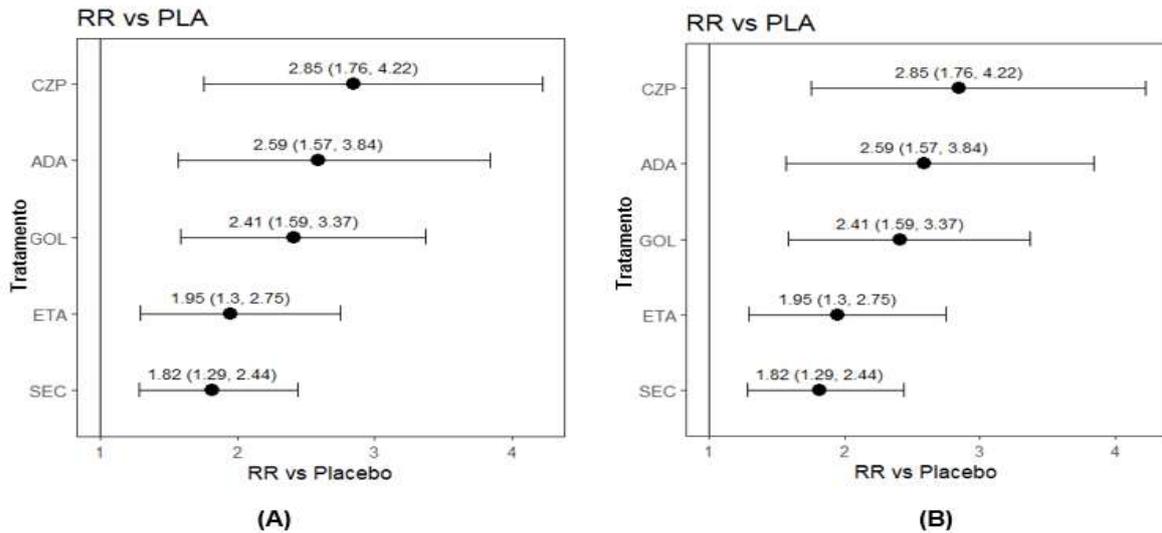
Foi conduzida também, uma análise de sensibilidade excluindo o estudo de Haibel e colaboradores (2008), pois foi um estudo mais antigo de apenas 46 pacientes com espondiloartrite axial ativa sem sacroilíte definida radiograficamente; possuía um tamanho de amostra menor que o resto dos estudos e foi realizado em apenas 2 centros antes da definição de espondiloartrite axial não radiográfica. Observou-se uma ligeira diminuição nas estimativas da eficácia adalimumabe – Figura 20-23. Entretanto, não foi observada nenhuma mudança importante na tendência e direção dos resultados.



(A) Estudo Haibel incluído (B) Haibel excluído

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

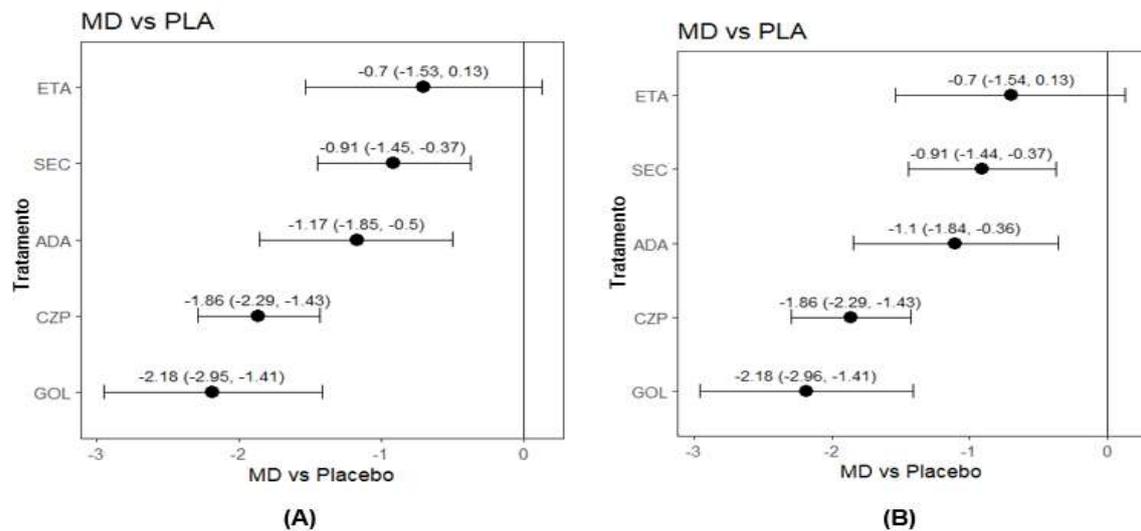
Figura 20. Resultado do ASAS40 com RR (intervalo de 95% de confiança)



(A) Estudo Haibel incluído (B) Haibel excluído

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

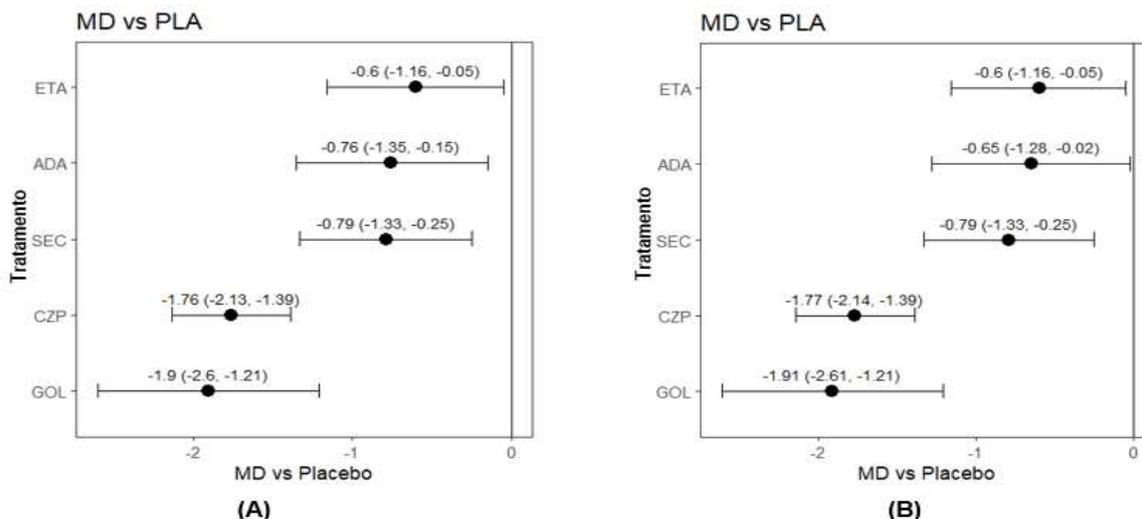
Figura 21. Resultado do BASDAI50 com RR (intervalo de 95% de confiança)



Expressa como a diferença média (DM), com intervalo de 95% de confiança, para (A) Haibel incluído (B) Haibel excluído

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

Figura 22. Resultados da variação do BASDAI em relação à linha de base

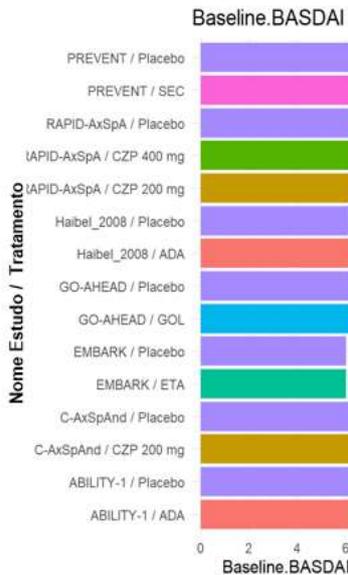


Expressa como a diferença média (DM), com intervalo de 95% de confiança, para (A) Haibel incluído (B) Haibel excluído
 ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

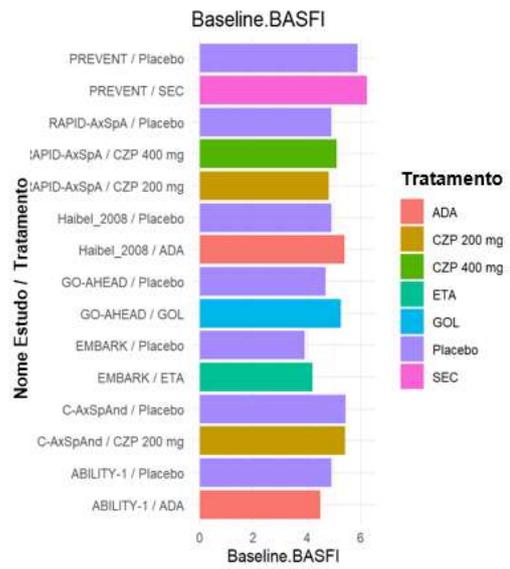
Figura 23. Resultados da variação do BASFI em relação à linha de base

6.3.4 Heterogeneidade e meta-regressão

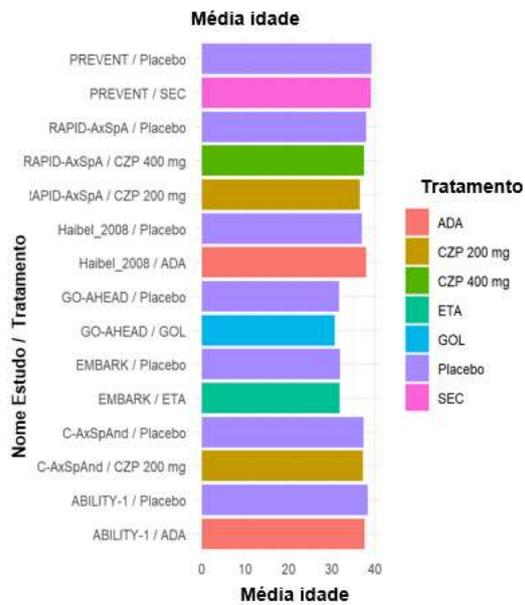
Para endereçar possíveis heterogeneidades entre os estudos, foi realizada uma meta-regressão das características dos pacientes na linha de base, analisando seu potencial efeito nos resultados do metanálise. A idade média dos pacientes ao longo dos estudos foi <40 anos e variou de 30,7 anos a 38,4 anos. A proporção de pacientes do sexo masculino variou de 41% a 64,1%, com um número ligeiramente maior sendo observado nos estudos EMBARK e GO-AHEAD. Uma porcentagem de homens mais elevada pode implicar uma resposta mais elevada [Robinson et al., 2019]. Dos oito estudos incluídos, quatro relataram a duração média da doença (tempo desde o diagnóstico), que variou de 1,8 anos a 8 anos. A maioria dos pacientes (>50%) foi HLA-B27 positiva. Observou-se que a BASFI de linha de base era maior para ambos os braços do PREVENT, e a porcentagem na linha de base de HLA-B27 positiva foi ligeiramente menor. Juntos, eles podem afetar negativamente os resultados da secuquinumabe. Abaixo estão os gráficos que comparam as características de base por braço de estudo e tratamento – Figura 24.



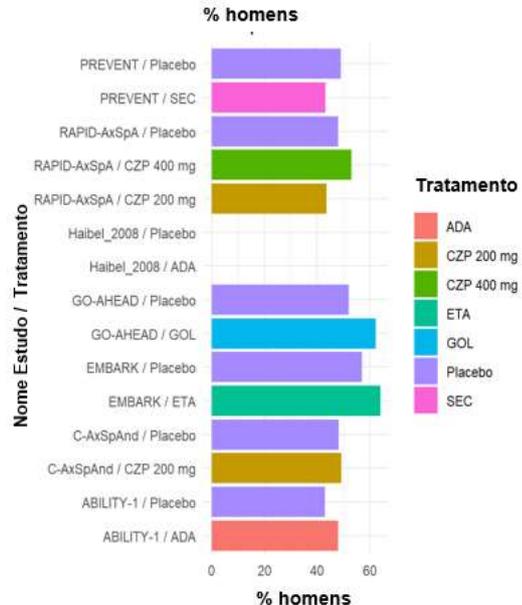
(A)



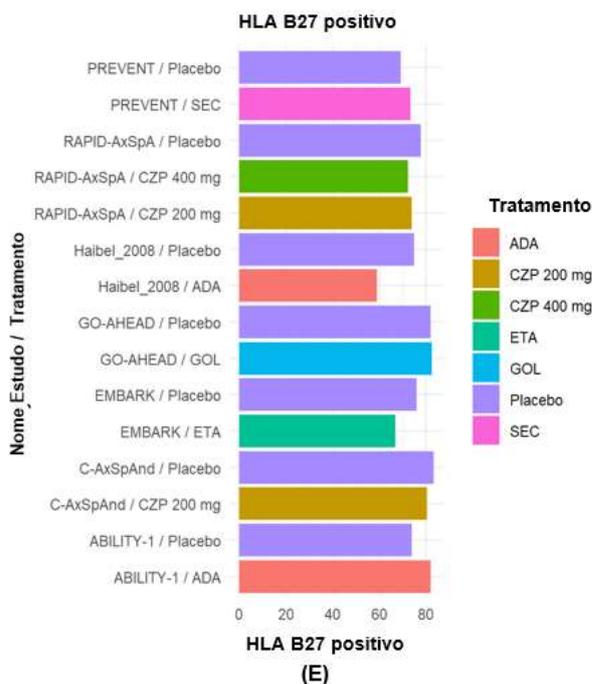
(B)



(C)



(D)



(A) linha de base BASDAI; (B) linha de base BASFI; (C) idade média; (D) homens %idade; (E) porcentagem de HLA-B27 positiva
 ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; SEC: secuquinumabe

Figura 24. Características da linha de base por estudo/braço

As análises de meta-regressão foram implementadas para as covariáveis acima sob a estrutura de efeitos fixos usando resultados não correlacionados/independentes para ASAS40, BASDAI50, BASDAI CFB e BASFI CFB. Nenhuma das covariáveis teve um impacto estatisticamente significativo sobre o resultado. A significância estatística foi avaliada verificando se o coeficiente associado ao efeito da covariável incluía 0 no intervalo de 95% de confiança.

6.4 Conclusão

Alguns modelos de metanálises foram explorados, juntamente com a análise de sensibilidade e a meta-regressão. Para análises de resultados não correlacionados /independentes, os modelos de efeitos fixos e de efeitos de tratamento intercambiáveis tiveram melhor ajuste aos dados. O uso de modelos de efeitos aleatórios foi dificultado devido ao baixo número de estudos para cada comparação pareada e por distribuições prévias não-informativas.

O modelo de análise conjunta (*joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb*) foi preferido na avaliação do NICE (referido como modelo C) tanto para espondiloartrite axial

radiográfica como para espondiloartrite axial não radiográfica [NICE, 2016]. Além dessa abordagem incluir mais informações sob uma mesma análise estatística teórica, a correlação entre as respostas BASDAI e BASFI também é esperada na prática. Os modelos que combinam os resultados de BASDAI e BASFI podem melhorar as estimativas de efeito de classe em comparação com modelos de resultados não correlacionados/independentes para ambas as suposições de efeito intercambiável (todos os biológicos intercambiáveis e anti-TNFs intercambiáveis). Considerando estes fatores, o modelo preferido na presente análise é o modelo de análise conjunta (*joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb*).

- Em geral, os produtos biológicos (tratamentos anti-TNF assim como o secuquinumabe) mostraram uma eficácia significativamente melhor em relação ao placebo para todos os resultados considerados.
- Verificou-se que o secuquinumabe teve um desempenho semelhante ao adalimumabe e etanercepte no BASDAI50, BASDAI CFB e BASFI CFB, demonstrado pela sobreposição em intervalos de 95% de confiança. Os resultados da abordagem de modelagem conjunta são amplamente consistentes com aqueles estimados a partir da análise independente destes pontos.
- ASAS40 não fazia parte da abordagem de modelagem conjunta, porém uma análise independente deste desfecho mostrou que o secuquinumabe teve um desempenho semelhante ao etanercepte.
- A eficácia do secuquinumabe foi prejudicada por altas taxas de resposta do placebo, diferentes características de linha de base e de estudo, como a linha de base do BASFI, e métodos de atribuição de valores ausentes. Entretanto, é improvável que análises adicionais, como a meta-regressão, abordem este problema devido ao número limitado de estudos.
- Foram realizadas várias análises de sensibilidade que mostraram resultados com tendências similares às observadas na análise principal. A análise de sensibilidade de incluir resultados de 12 semanas de secuquinumabe não mostrou nenhuma mudança significativa em comparação com resultados de 16 semanas. Um impacto pequeno nos resultados do adalimumabe foi observado quando o estudo Haibel e colaboradores (2008) foi excluído da análise.

A meta-regressão em características da linha de base importantes não produziu nenhuma estimativa estatisticamente significativa de possíveis modificadores de efeito, apesar de algumas diferenças terem sido observadas na análise exploratória. Da mesma forma, os ajustes de resposta do placebo também foram considerados como não tendo um efeito estatisticamente significativo. Além disso, alguns desses modelos sofreram com problemas de convergência. A análise de inconsistência não foi possível devido à ausência de evidências diretas e indiretas para um mesmo braço de comparação.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Objetivo

Conforme apresentado no Capítulo 6, o resultado da metanálise em rede demonstrou que os produtos biológicos (tratamentos anti-TNF e o secuquinumabe) mostraram uma eficácia significativamente melhor em relação ao placebo para todos os resultados considerados. Além disso, verificou-se que o secuquinumabe apresentou um desempenho semelhante ao adalimumabe e etanercepte no BASDAI50, BASDAI CFB e BASFI CFB, demonstrado pela sobreposição em intervalos de 95% de confiança. No entanto, foram observadas diferenças estatisticamente significativas em termos de eficácia para o golimumabe e certolizumabe pegol *versus* secuquinumabe. Sendo assim, o propósito desta análise é avaliar a relação custo-efetividade de secuquinumabe no tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica em pacientes adultos em comparação aos biológicos disponíveis no SUS para essa indicação.

7.2 Perspectiva

A perspectiva adotada para a avaliação econômica foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

7.3 População-alvo

A população inclui pacientes adultos (≥ 18 anos) que preenchem os Critérios de Classificação ASAS (2009) para nr-axSpA, com sinais objetivos de inflamação (sacroiliíte na ressonância magnética e / ou PCR alta), cuja doença respondeu inadequadamente ou que são intolerantes a AINEs.

7.4 Comparadores

Esta análise compara os custos e desfechos de secuquinumabe com os agentes anti-TNF atualmente incorporados no SUS, para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica.

7.5 Desfecho

O desfecho avaliado pelo modelo são os anos de vida ajustados por qualidade (QALY, do inglês "*quality-adjusted life years*").

7.6 Regime posológico

O regime posológico adotado para cada um dos agentes biológicos, comparados nesta análise, para o tratamento de pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica, está apresentado na Tabela 27.

Tabela 27. Regime posológico dos biológicos para espondiloartrite axial não radiográfica

Tratamento biológico	Posologia
Adalimumabe ¹	40mg, por via subcutânea, a cada 14 dias.
Certolizumabe pegol ¹	400mg, por via subcutânea, administrada como duas injeções de 200mg nas semanas 0, 2 e 4, e depois, 200mg, a cada 2 semanas.
Etanercepte ¹	50mg, por via subcutânea, a cada semana.
Golimumabe ¹	50mg, por via subcutânea, uma vez ao mês.
Secuquinumabe ¹ – n ^o 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.

¹Posologia conforme a bula dos medicamentos adalimumabe (Humira®), certolizumabe pegol (Cimzia®), etanercepte (Enbrel®), golimumabe (Simponi®) e secuquinumabe (Cosentyx®).

7.7 Estrutura do modelo

O modelo consiste em uma árvore de decisão a curto prazo seguida de um modelo de Markov a longo prazo. Os pacientes entram no modelo no início do tratamento e são então avaliados para uma resposta inicial em relação ao BASDAI 50 em 12 semanas ou 16 semanas, dependendo da seleção. Os pacientes que apresentam resposta inicial continuam seu tratamento atual e entram no estado de terapia de manutenção do modelo de Markov. Os pacientes em terapia de manutenção podem interromper o tratamento devido à perda de eficácia ou eventos adversos e, aqueles que não obtiverem resposta inicial interrompem seu tratamento inicial e começam a receber tratamento convencional. O modelo considera somente uma opção única de linha de tratamento (utilizando biológicos anti-TNF ou

secuquinumabe) de forma que, ao descontinuar ou interromper o tratamento, todos os pacientes irão para os cuidados convencionais (CC) – Figura 25. Os pacientes podem ter câncer de pele não-melanoma e infecção séria em qualquer um dos estados, que são modelados como eventos. Os pacientes também podem morrer em qualquer estado.

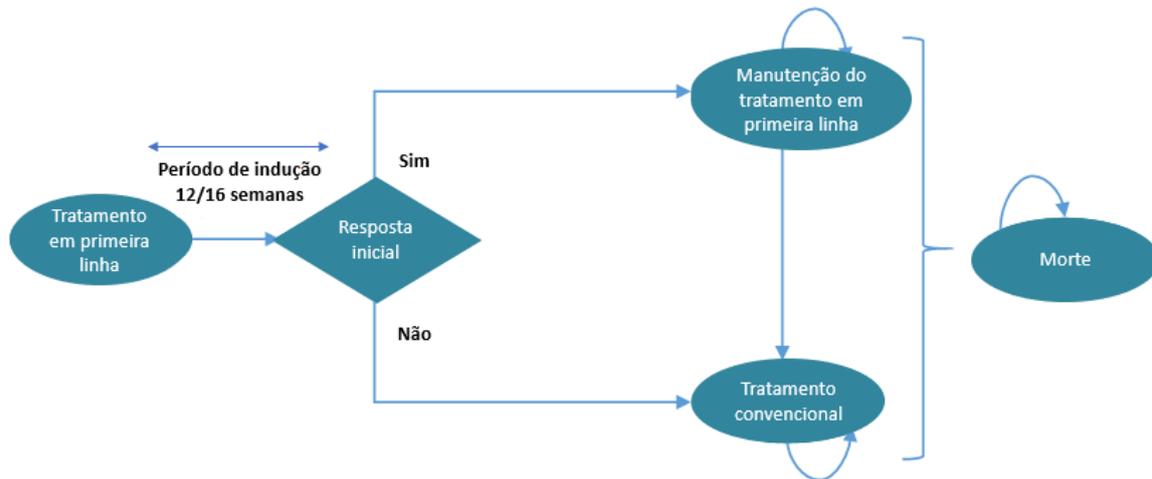


Figura 25. Estrutura do modelo

Segue abaixo algumas premissas utilizadas no modelo:

- A eficácia do secuquinumabe e outros produtos biológicos se baseia na proporção de pacientes que atingem o BASDAI 50 e é medida com base na resposta inicial do tratamento em 12-16 semanas, com secuquinumabe medido em 16 semanas.
- Os pacientes que respondem ao tratamento com biológicos experimentam uma melhoria, que depende do tratamento utilizado, no BASDAI e BASFI durante as primeiras 12 semanas.
- Após as primeiras 12 semanas, o BASDAI permanece constante ao longo da terapia biológica, enquanto o BASFI progride, mas a um ritmo mais lento para os respondentes que continuam com a terapia biológica em comparação com os que interrompem a terapia biológica e entram no tratamento convencional.
- Os não-respondentes também experimentam uma melhora dependente do tratamento, mas a mudança na pontuação do BASDAI e BASFI é menor do que a dos respondentes. Além disso, estas melhorias só se aplicam até a avaliação da resposta, momento em que se assume que os pacientes mudam para o tratamento convencional. Quando os dados

clínicos para os comparadores não estão disponíveis, presume-se que seu benefício seja uma simples média do benefício de outros biológicos.

- O efeito placebo é considerado apenas até a avaliação inicial de curto prazo, além da qual se supõe que os respondedores placebo têm uma resposta reduzida.
- Os escores na linha de base do BASDAI e BASFI diferem entre os respondentes e os não-respondentes.
- Tanto para o BASDAI como para o BASFI a mudança condicional em relação à linha de base só estava disponível para o secuquinumabe e adalimumabe. Para estimar a mudança a partir da linha de base para outros comparadores (certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe), é calculada para o secuquinumabe e adalimumabe uma razão média da mudança em relação à linha de base entre os respondentes vs. não-respondentes. Esta razão, juntamente com o BASDAI 50 específico do comparador e as mudanças gerais do BASDAI e BASFI em relação à linha de base específicas do tratamento (obtidas da metanálise em rede) são usadas para calcular as mudanças condicionais do BASDAI e BASFI em relação à linha de base para certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe. Esses resultados são apresentados na Tabela 28 a seguir.

Tabela 28. Escores recalculados de BASDAI e BASFI na linha de base para os respondentes e não respondentes.

Tratamentos	% de respondentes	Respondente - BASDAI	Não respondente - BASDAI	Respondente - BASFI	Não respondente - BASFI
SEC	32%	6,61	7,08	5,65	6,29
CER	47%	6,71	7,12	5,42	6,68
ETN	42%	6,69	7,10	5,36	6,61
ADA	43%	6,73	7,08	5,01	6,92
GOL	47%	6,71	7,12	5,42	6,68
Cuidados convencionais	18%	6,77	6,96	5,56	6,20

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

- Mudanças funcionais e estruturais a longo prazo (além do período inicial de avaliação) são capturadas através do escore mSASSS (do inglês *Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*). O mSASSS avalia apenas as extremidades anteriores da coluna lombar e cervical em uma visão lateral e é um método de pontuação bem validado para quantificar

mudanças estruturais crônicas em radiografias convencionais. O mSASSS total (intervalo: 0-72) é a soma das pontuações calculadas para as 24 pontas vertebrais incluídas no sistema de pontuação lombar e cervical, com base nas imagens radiográficas laterais das vértebras [Van der Heijde et al., 2019]. Conforme o grupo de avaliação de York [Corbett et. al., 2016], o BASFI é assumido como uma função tanto do BASDAI como do mSASSS. Entretanto, como o BASDAI é assumido como constante enquanto os pacientes estão dentro dos estados de saúde, as mudanças do BASFI são impulsionadas exclusivamente por mudanças no mSASSS.

- Assumiu-se que a progressão do mSASSS para os respondentes seja a mesma para o secuquinumabe e outros anti-TNFs.
- Assumiu-se que o tempo para o efeito de tratamento, para mudanças a longo prazo no BASFI, comece imediatamente após o início do tratamento biológico.
- Os pacientes podem descontinuar o tratamento com biológicos em qualquer estado após as 12 semanas iniciais e mudar diretamente para o tratamento convencional.
- Após a descontinuação, no caso base, assume-se que o BASFI se restabelece para o nível da linha de base do respondente (perde o ganho inicial).
- Há dois eventos adversos considerados no modelo: infecção séria (que inclui tuberculose e outras infecções) e câncer de pele não-melanoma que são modelados como eventos. Somente os custos, e não os decréscimos em utilidades, são aplicados para esses eventos adversos.
- As taxas de eventos adversos são assumidas como zero para os cuidados convencionais.

7.8 Horizonte temporal

A análise econômica considerou um horizonte de tempo como sendo o tempo de vida do paciente (*lifetime*). Como a idade média dos pacientes no modelo foi de 39 anos, o tempo de vida considerado foi de 61 anos.

7.9 Taxa de desconto

Adotou-se uma taxa de desconto para custos e benefícios de 5% ao ano no caso base, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (Brasil, 2014).

7.10 Parâmetros utilizados no modelo

7.10.1 População

Foi simulada uma coorte populacional hipotética de pacientes adultos (≥ 18 anos) cumprindo os Critérios de Classificação ASAS 2009 para espondiloartrite axial não radiográfica, com sinais objetivos de inflamação (sacroiliíte na ressonância magnética e/ou proteína c-reativa elevada), cuja doença tem respondido inadequadamente ou que são intolerantes a ≥ 2 AINEs, e que são *naive* à terapia anti-TNF. A idade média da coorte utilizada é de 39 anos, com uma proporção de 46,10% de pacientes do sexo masculino, conforme estudo PREVENT [Deodhar et al., 2020b].

7.10.2 Eficácia

As trajetórias de tratamento no modelo baseiam-se na resposta do paciente às terapias biológicas, conforme definido pela resposta BASDAI 50 para cada comparador em 12 e 16 semanas. Os parâmetros clínicos adicionais utilizados no modelo incluem as mudanças de curto prazo no escore BASDAI e BASFI, mudanças a longo prazo no escore BASFI e as taxas de descontinuação dos tratamentos biológicos.

A resposta é baseada na probabilidade de alcançar os critérios de resposta BASDAI 50 para cada comparador em um ponto no tempo pré-especificado (em 12-16 semanas). O uso do BASDAI 50 como desfecho de eficácia é consistente com as diretrizes do NICE e as avaliações do NICE para a espondiloartrite axial não radiográfica [Corbett et al., 2016; NICE, 2018].

Os resultados de 3 meses para o BASDAI 50 listados abaixo são da metanálise em rede Bayesiana dos comparadores de espondiloartrite axial não radiográfica conduzida pela Novartis (descrita no capítulo 6 deste dossiê e disponibilizada como Anexo 6). Os dados usados

na análise econômica foram resultantes do modelo da metanálise chamado “*anti-TNF_exchangeable_joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb*” para uma população *naive*. Esse tipo de modelo se baseia na modelagem conjunta do BASDAI50, da variação do BASDAI ao longo do tempo em relação à linha de base e da correlação entre variação do BASDAI e BASFI ao longo do tempo em relação à linha de base. Esse modelo também considera que os tratamentos são intercambiáveis entre si (um efeito aleatório é responsável pela diferença entre os tratamentos) e que os tratamentos anti-TNF (excluindo o secuquimabe) têm uma eficácia similar. As Tabelas 29 a 32 mostram os dados de eficácia utilizados no modelo, com base nos dados do BASDAI 50 nas semanas 12 a 16 e com os resultados do secuquimabe na semana 16.

Tabela 29. Probabilidade de obter BASDAI 50 para cada tratamento individual

Tratamentos	Resposta Inicial
SEC	32,0%
CER	46,9%
ETN	41,8%
ADA	43,5%
GOL	47,2%
Cuidados convencionais	17,8%

SEC: secuquimabe; CER: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe.

A progressão da doença é modelada utilizando a mudança nos escores BASDAI e BASFI. A linha de base geral do BASDAI e BASFI representam a média do BASDAI e BASFI da coorte do modelo no início do tratamento. Estes dados são a média ponderada de SEC e placebo do estudo PREVENT [Deodhar et al., 2020b].

Tabela 30. Escore BASDAI e BASFI na linha de base para os pacientes da coorte

Dados da linha de base	Média da coorte
BASDAI	6,9293
BASFI	6,0885

Tabela 31. Dados do BASDAI na linha de base para respondentes e não-respondentes

BASDAI na linha de base	Respondentes	Não-respondentes
SEC	6,6126	7,0782
CER	6,7123	7,1210
ETN	6,6923	7,0997
ADA	6,7332	7,0802
GOL	6,7133	7,1221
Cuidados convencionais	6,7729	6,9632

SEC: secuquimumabe; CER: certolizumabe pegol; ETN: etanercpete; ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe

Tabela 32. Dados do BASFI na linha de base para respondentes e não-respondentes

BASFI na linha de base	Respondentes	Não-respondentes
SEC	5,6518	6,2938
CER	5,4187	6,6801
ETN	5,3623	6,6106
ADA	5,0107	6,9176
GOL	5,4217	6,6837
Cuidados convencionais	5,5649	6,2021

SEC: secuquimumabe; CER: certolizumabe pegol; ETN: etanercpete; ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe

Tanto para o BASDAI como para o BASFI a mudança condicional da linha de base só estava disponível para o secuquimumabe e adalimumabe. Para estimar a mudança a partir da linha de base para outros comparadores (certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe), foi calculada para o secuquimumabe e adalimumabe uma taxa de variação média em relação à linha de base entre os respondentes *versus* os não-respondentes. Esta razão, juntamente com o BASDAI 50 específico do comparador, e as mudanças gerais específicas de tratamento do BASDAI e BASFI em relação à linha de base foram usadas para calcular as mudanças condicionais do BASDAI e BASFI em relação à linha de base para o secuquimumabe e adalimumabe. As Tabelas 33 e 34 a seguir descrevem a mudança de curto prazo em relação à linha de base do BASDAI e BASFI no período de 3 meses.

Tabela 33. Mudança do BASDAI em relação à linha de base no curto prazo

Varição do BASDAI em relação à linha de base	Respondentes	Não-respondentes
SEC	-5,0685	-1,0440
CER	-5,7304	-0,8449
ETN	-5,6945	-0,8396
ADA	-5,9215	-0,6799
GOL	-5,7327	-0,8453
Cuidados convencionais	-4,2696	-0,7789

SEC: secuquinumabe; CER: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe

Tabela 34. Mudança do BASFI em relação à linha de base no curto prazo

Varição do BASFI em relação à linha de base	Respondentes	Não-respondentes
SEC	-3,7410	-0,6278
CER	-4,3867	-0,6029
ETN	-4,0356	-0,5546
ADA	-4,1044	-0,4776
GOL	-4,2966	-0,5905
Cuidados convencionais	-2,6053	-0,4592

SEC: secuquinumabe; CER: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe

As mudanças a longo prazo no BASFI são modeladas através do mSASSS. Estes *inputs* (Tabela 35) são usados para modelar a progressão a longo prazo dos escores do BASFI, sendo o efeito do tratamento biológico no BASFI calculado com base nas suposições de progressão do mSASSS para pacientes tratados e não tratados, multiplicado pela taxa anual de mudança do BASFI (taxa anual de mudança do mSASSS x variação do BASFI com mudança de 1 no mSASSS x taxa de progressão reduzida específica do tratamento), começando no momento designado para o efeito do tratamento para cada medicamento. Os *inputs* de progressão do BASFI são do estudo de Corbett e colaboradores (2016). O efeito do tratamento começa imediatamente após a iniciação da terapia biológica. Assumimos o mesmo valor para todos os produtos biológicos. Estas suposições são consistentes com a metodologia usada no modelo de York [Corbett et. al., 2016].

Tabela 35. Mudanças do BASFI a longo prazo

Input	SEC	Anti-TNFs	Cuidados convencionais
Taxa anual de variação do mSASSS para mSASSS < 10	0,69	0,69	0,69
Mudança no BASFI com variação de 1 unidade no mSASSS	0,057	—	—
Efeito do tratamento na progressão: Risco relativo	0,42	0,42	1,00

SEC: secuquinumabe

7.10.3 Taxa de descontinuação

Estimou-se que a taxa de descontinuação de tratamento seria de 6% por ano (primeiro ano e anos subsequentes), com base na estimativa do modelo York [Corbett et al., 2016].

7.10.4 Eventos adversos

Foram assumidos os seguintes eventos adversos: infecções sérias (tuberculose e outras infecções sérias) e câncer de pele não melanoma. A probabilidade desses eventos é específica do tratamento, como mostra a Tabela 36. O modelo assume as taxas de eventos adversos como sendo zero para os cuidados convencionais. A distribuição de infecção séria é assumida como 4,98% de tuberculose e 95,02% de outras infecções graves [Singh et al., 2011]. As probabilidades anuais foram convertidas em probabilidades de 3 meses no modelo.

Tabela 36. Probabilidade dos eventos adversos (3 meses)

Probabilidade dos eventos adversos	Infecção séria	Fonte	Câncer de pele não melanoma	Fonte
SEC	0,51%	PREVENT	0,00%	PREVENT
CER	0,68%	RAPID-AxSpA	0,03%	C-AXSPAND
ETN	0,14%	EMBARK	0,00%	EMBARK
ADA	0,61%	ABILITY 1	0,00%	ABILITY 1
GOL	0,64%	GO-AHEAD	0,00%	GO-AHEAD

SEC: secuquinumabe; CER: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe. PREVENT [Deodhar et al., 2020b]; RAPID-AxSpA [Sieper et al., 2015c]; C-AXSPAND [Curtis et al., 2019]; EMBARK [Dougados et al., 2014; Dougados et al., 2017b]; ABILITY 1 [van der Heijde et al., 2018]; GO-AHEAD [van der Heijde et al., 2015; Sieper et al., 2015b]

7.10.5 Mortalidade

Em relação às taxas de mortalidade, foram utilizados os respectivos dados para homens e mulheres para cada idade conforme Tabela do IBGE. Entretanto, foi demonstrado que, nos países desenvolvidos, os riscos de mortalidade por todas as causas aumentam a uma taxa exponencial após os 40 anos de idade e uma distribuição de Gompertz [Juckett et al., 1993] se aproxima muito desses riscos e, por isso, uma regressão linear foi utilizada para adequar curvas de sobrevivência para a população geral do Brasil.

As taxas de mortalidade padronizadas por sexo [Bakland & Nossent, 2011] são aplicadas às taxas de mortalidade da população em geral para calcular taxas de mortalidade ajustadas para homens e mulheres com espondilite anquilosante, semelhante ao modelo de York [Corbett et. al., 2016], como mostra a Tabela 37.

Tabela 37. Risco relativo da taxa de mortalidade por sexo

	Risco Relativo
Homem	1,63
Mulher	1,38

7.10.6 Utilidade

Nesse modelo de custo-efetividade, os dados de utilidade foram utilizados no modelo para calcular os QALYs e, com base nisso, refletir a melhoria na qualidade de vida experimentada pelos pacientes que atingem os vários níveis de resposta BASDAI e BASFI do estudo PREVENT por um modelo de regressão, cujos parâmetros são apresentados na Tabela 38.

Tabela 38. Parâmetros de utilidade

Parâmetros	Média
Intercepto	0,835712
Coefficiente BASFI	-0,010434
Coefficiente BASDAI	-0,032901
Coefficiente Sexo Masculino	0,000000
Coefficiente Idade	0,000000
BASDAI x BASFI	-0,003194

7.10.7 Quantificação e custeio dos recursos

Os custos incluídos no modelo foram de medicamentos, de acompanhamento médico, de atividade da doença e de eventos adversos. Os custos foram estimados através da quantificação de recursos utilizados e a valoração dos respectivos recursos na perspectiva do SUS.

✓ Custos dos medicamentos

No tratamento com agentes biológicos, o número de doses usado em cada período do modelo foi estimado com base nas respectivas posologias recomendadas em bula de cada comparador para o tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica (Tabela 39 e 40).

Tabela 39. Número de doses para cada agente biológico

Tratamento	Número de doses*		
	Primeiros 3 meses	Meses 4-6	Períodos de 3 meses subsequentes
Secuquinumabe	7,00	3,00	3,00
Certolizumabe pegol	10,00	6,00	6,00
Etanercepte	13,00	13,00	13,00
Adalimumabe	7,00	6,00	6,00
Golimumabe	3,00	3,00	3,00
Cuidados convencionais	0,00	0,00	0,00

*Posologia conforme a bula dos medicamentos adalimumabe (Humira®), certolizumabe pegol (Cimzia®), etanercepte (Enbrel®), golimumabe (Simponi®) e secuquinumabe (Cosentyx®).

Tabela 40. Número de doses para a análise com duração de 16 semanas

Número de doses	Primeiros 3 meses	Meses 4-6	Períodos subsequentes de 3 meses
Secuquinumabe	8,00	2,00	3,00

Os custos unitários dos agentes biológicos adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe foram coletados dos contratos de compras realizadas pelo Ministério da Saúde (MS), atualmente em vigor ou, na ausência desta informação, na última compra realizada pelo MS, conforme Tabela 41. O custo do secuquinumabe refere-se ao novo preço ofertado pela Novartis nesse dossiê. O custo com administração não foi incluído na

análise, pois é nulo com base no SIGTAP (03.01.10.022-5: administração de medicamentos por via subcutânea).

Tabela 41. Custos dos medicamentos

Tratamento biológico	Dose	Custo unitário de aquisição	Fonte
Secuquinumabe	150 mg	R\$ 612,00	Preço ofertado
Certolizumabe pegol	200 mg	R\$ 453,00	DOU 17/08/2020
Etanercepte	50 mg	R\$ 279,02	DOU 19/03/2020
Adalimumabe	40 mg	R\$ 439,87	DOU 06/07/2020
Golimumabe	50 mg	R\$ 1.142,70	DOU 23/09/2020

✓ **Custos de monitorização**

Os custos de monitorização médica neste modelo foram baseados no atual PCDT de espondilite anquilosante [Brasil, 2018] e incluem: consultas, exames de pré-tratamento (uma única vez antes do início de tratamento com agente biológico anti-TNF) e exames de monitoramento dos pacientes. A Tabela 42 apresenta a frequência de uso de recursos de monitorização em cada período do modelo.

Tabela 42. Recursos para iniciação e monitoramento

Consultas/exames por período	Primeiros 3 meses	Períodos de 3 meses subsequentes
Consultas		
Avaliação Clínica	2,00	1,00
Exames de monitoramento		
Velocidade de hemossedimentação	2,00	1,00
Teste de proteína C-reativa	2,00	1,00
Radiografia simples de articulação sacroilíaca, bacia, coluna dorsal e lombo sacra	1,00	0,13
Hemograma e contagem de plaquetas	2,00	1,00
Dosagem sérica de AST/TGO e ALT/TGP	2,00	1,00
Exames de pré-tratamento*		

Radiografia de tórax	1,00	0,00
Teste tuberculínico	1,00	0,00
Teste de sorologia para hepatite B e C	1,00	0,00
Teste de sorologia para HIV	1,00	0,00

*De acordo com o PCDT de espondilite anquilosante (Brasil, 2018), antes de iniciar o uso de um agente anti-TNF, deve-se realizar a investigação de tuberculose latente (com teste tuberculínico e radiografia de tórax), de hepatites virais B e C (teste de sorologia para hepatites B e C) e de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (teste de sorologia para HIV).

Para cada consulta médica foi atribuído o valor de R\$ 10,00, de acordo com o procedimento “03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada” do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses do SUS (SIGTAP) em setembro de 2020. Os custos de exames pré-tratamento e de monitoramento também foram estimados com base no SIGTAP, conforme detalhado na Tabela 43.

Tabela 43. Custos pré-tratamento e monitoramento de tratamento com biológicos

Exames	Custo unitário	Pré-tratamento	Monitoramento	Código SIGTAP
Velocidade de hemossedimentação	R\$ 2,73	sim	sim	02.02.02.015-0 – Determinação de velocidade de hemossedimentação (VHS)
Teste de proteína C-reativa	R\$ 2,83	sim	sim	02.02.03.020-2 – Dosagem de proteína C reativa
Radiografia simples de articulação sacroilíaca, bacia, coluna dorsal e lombossacra	R\$ 35,66	sim	sim	02.04.06.007-9 – Radiografia de articulação sacro-ilíaca 02.04.06.009-5 – Radiografia de bacia 02.04.02.009-3 – Radiografia de coluna torácica (AP + lateral) 02.04.02.006-9 – Radiografia de coluna lombo-sacra
Hemograma e contagem de plaquetas	R\$ 4,11	sim	sim	02.02.02.038-0 – Hemograma completo
Dosagens séricas de AST/TGO e ALT/TGP	R\$ 4,02	sim	sim	02.02.01.064-3 – Dosagem de TGO 02.02.01.065-1 - Dosagem de TGP
Radiografia de tórax	R\$ 9,50	sim		02.04.03.015-3 – Radiografia tórax (PA e perfil)
Teste tuberculínico	R\$ 4,20	sim		02.02.08.004-8 – Baciloscopia direta p/ BAAR tuberculose (diagnóstica)
Teste de sorologia para hepatite B e C	R\$ 37,10	sim		02.02.03.063-6 – Pesquisa de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da hepatite B (ANTI-HBS) 02.02.03.067-9 - Pesquisa de anticorpos contra o vírus da hepatite C (ANTI-HCV)
Teste de sorologia para HIV	R\$ 1,00	sim		02.14.01.005-8 – Teste rápido para detecção de infecção pelo HIV

✓ **Custos da doença ativa e eventos adversos**

Além dos custos de aquisição de medicamentos e de monitoramento, o modelo também considerou o custo da doença ativa e o custo dos eventos adversos. Para calcular custo da doença ativa, foram considerados diferentes recursos públicos para calcular o custo direto do tratamento da doença no Brasil, com base no estudo de Azevedo e colaboradores (2016) realizado com 93 pacientes – Tabela 44.

Com base nesse estudo, os custos diretos relacionados ao tratamento da doença consistem em consultas médicas, fisioterapia e exames (os custos com medicamentos não foram considerados no cálculo do custo da doença ativa, uma vez que já foram considerados anteriormente no modelo de análise econômica). O custo com consultas médicas e fisioterapia foram obtidos do SIGTAP, com um custo de R\$ 10,00 (03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada) e R\$ 46,70 (03.02.05.002-7 – Atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras), respectivamente. A Tabela 44 detalha os exames realizados por esses pacientes e sua frequência, totalizando um custo médio por paciente de R\$ 204,65 por ano.

Tabela 44. Custo e frequência dos exames por paciente

Recursos	Custo	Frequência/ano	Fonte
Hemograma	R\$ 4,11	4,00	02.02.02.038-0 – Hemograma completo
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	R\$ 2,73	4,00	02.02.02.015-0 – Determinação de velocidade de hemossedimentação (VHS)
Determinação de proteína c reativa	R\$ 2,83	4,00	02.02.03.020-2 – Dosagem de proteína C reativa
Dosagem de bilirrubina	R\$ 2,01	2,12	02.02.01.020-1 – Dosagem de bilirrubina total e frações
Dosagem de transaminases hepáticas	R\$ 4,02	2,12	02.02.01.064-3 – Dosagem de TGO 02.02.01.065-1 - Dosagem de TGP
Tuberculina (PPD)	R\$ -	0,29	02.02.03.024-5 – Intradermorreação com derivado proteico purificado (PPD)
Teste de hepatite B (anti-HBs)	R\$ 18,55	0,29	02.02.03.063-6 – Pesquisa de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da hepatite B (ANTI-HBS)
HbsAg (antígeno de superfície da hepatite B)	R\$ 18,55	0,29	02.02.03.097-0 – Pesquisa de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBSAG)
Teste de hepatite C (anti-HCV)	R\$ 18,55	0,29	02.02.03.067-9 - Pesquisa de anticorpos contra o vírus da hepatite C (ANTI-HCV)
Radiografias	R\$ 35,66	1,77	02.04.06.007-9 – Radiografia de articulação sacro-ilíaca; 02.04.06.009-5 – Radiografia de bacia; 02.04.02.009-3 – Radiografia de coluna torácica (AP + lateral); 2.04.02.006-9 – Radiografia de coluna lombo-sacra
Tomografia computadorizada	R\$ 101,10	0,26	02.06.01.002-8 – Tomografia computadorizada de coluna lombo sacra c/ ou s/ contraste
Ressonância magnética das articulações sacroilíacas	R\$ 268,75	0,17	02.07.01.004-8 – Ressonância magnética de coluna lombo-sacra
Ultrassonografia de ombro	R\$ 24,20	0,04	02.05.02.006-2 – Ultrassonografia de articulação
Teste de HLA-B27	R\$ -	0,37	02.01.02.006-8 – Coleta de sangue para tipificação do alelo HLA-B
Ecocardiograma	R\$ 39,94	0,01	02.05.01.003-2 – Ecocardiografia transtorácica
Análise do líquido sinovial	R\$ 1,89	0,01	02.02.09.012-4 – Dosagem de glicose no líquido sinovial e derrames
Custo médio por paciente	R\$ 204,65		

Com base nos custos de consultas médicas, fisioterapia e exames, o custo direto do tratamento da doença totalizou R\$ 261,35. Para determinar o custo da doença ativa, foi utilizado como base a equação do modelo de York [Corbett et al., 2016], que é um modelo de regressão exponencial do BASFI onde o custo da doença ativa tem a seguinte equação $\text{Custo} = \text{Intercepto} \times \text{EXP}(0,213 \times \text{BASFI})$. O custo direto do tratamento da doença (R\$ 261,35) foi

utilizado como o intercepto nessa equação para calcular o custo da doença ativa no modelo de análise econômica.

Em relação aos eventos adversos, foram custeados três principais eventos adversos: tuberculose, câncer de pele não melanoma e outras infecções sérias [Corbett et al., 2016]. Para determinar o custo desses eventos, foi utilizada a base de dados de autorização e internação hospitalar reduzida do DATASUS com base nos seguintes CIDs: tuberculose (A159), outras infecções sérias (septicemia (A021, A400, A401, A402, A403, A408, A409, A411, A418, A419), broncopneumonia (J180), infecção do rim ou do trato unitário (N390), doença respiratória inferior (J22), bronquite (J208, J209, J219)) e câncer de pele não melanoma (C440, C441, C442, C443, C444, C445, C446, C447, C449). Para determinar os custos de outras infecções sérias, os custos dos eventos adversos foram ponderados pela sua respectiva ocorrência no ano de 2019, com base nos dados do DATASUS. Os custos dos eventos adversos estão detalhados nas Tabelas 45 e 46.

Tabela 45. Custos de outras infecções sérias

Outras infecções sérias	Atividade	Custo por evento	Fonte
Septicemia	133218	R\$ 3.758,80	Corbett et al. 2016; DATASUS
Broncopneumonia	100679	R\$ 948,03	Corbett et al. 2016; DATASUS
Infecção do rim ou do trato unitário	188466	R\$ 382,43	Corbett et al. 2016; DATASUS
Doença respiratória inferior	567	R\$ 452,66	Corbett et al. 2016; DATASUS
Bronquite	34795	R\$ 365,29	Corbett et al. 2016; DATASUS
Custo médio ponderado		R\$ 1.488,29	

Tabela 46. Custo dos eventos adversos

Eventos Adversos	Custo por evento	Fonte
Tuberculose	R\$ 1.024,46	Corbett et al. 2016; DATASUS
Outras infecções sérias	R\$ 1.488,29	Corbett et al. 2016; DATASUS
Câncer de pele não melanoma	R\$ 1.372,34	Corbett et al. 2016; DATASUS

7.11 Análise de sensibilidade

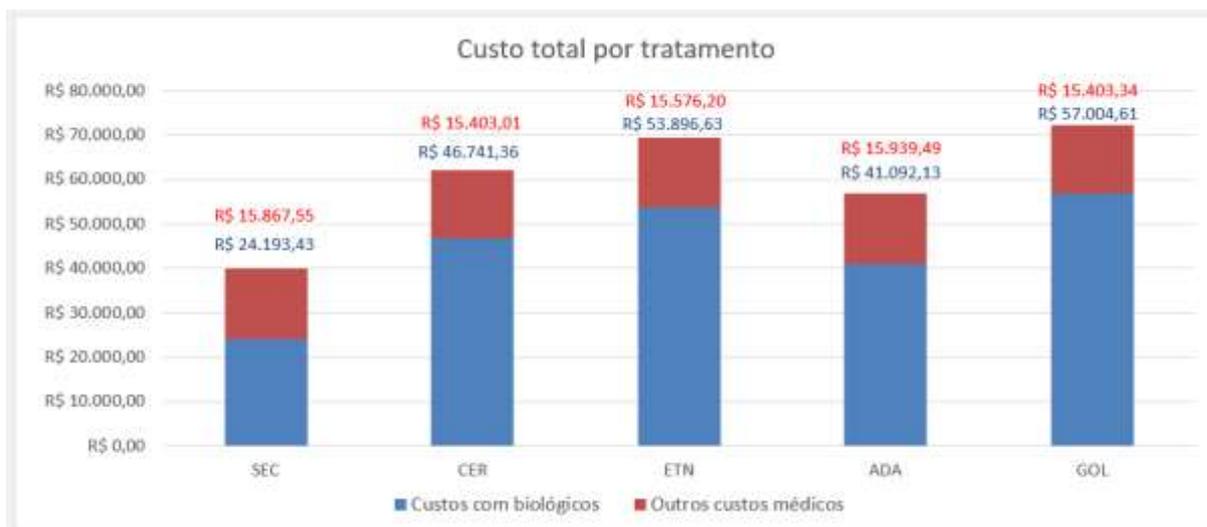
As incertezas sobre os resultados foram testadas através das análises de sensibilidade univariada e probabilística.

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada determinística com o objetivo de verificar os parâmetros que mais influenciam o resultado calculado, mostrando os benefícios monetários líquidos incrementais (NMB, do inglês *Net Monetary Benefit*), calculado de acordo com a seguinte fórmula: $(\text{benefício incremental} \times \text{limiar de disposição a pagar}) - \text{custo incremental}$. O NMB incremental mede a diferença de benefício monetário líquido dentre duas intervenções, um NMB positivo indica que a intervenção gerou um valor adicional maior que seu custo incremental, dado um limiar de disposição a pagar. Foi utilizado um limiar de disposição a pagar de R\$ 34.533,00 por QALY (PIB per capita 2019: R\$ 34.533,00) e os valores dos parâmetros foram variados em 20%, de forma que se assumiu o limite superior como sendo 120% do valor do caso base e o valor inferior 80% do caso base.

Na análise de sensibilidade probabilística (PSA), para estimar a incerteza em torno dos resultados, foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo variando os parâmetros do modelo simultaneamente. Os parâmetros que não apresentaram desvio padrão ou intervalo de confiança reportados em literatura foram variados em 20%, assumindo o limite superior como sendo 120% do valor do caso base e o valor inferior 80% do caso base. Estimativas pontuais para os parâmetros do modelo foram derivadas de distribuições apropriadas.

7.12 Resultado do caso base

Com base nos resultados, o secuquinumabe apresentou o menor custo de tratamento em relação aos seus comparadores. A Figura 26 e a Tabela 47 detalham os custos de cada tratamento, sendo que o secuquinumabe apresentou o menor custo de aquisição e menor custo de monitoramento.



SEC: Secuquinumabe; CER: Certolizumabe pegol; ETN: Etanercepte; ADA: Adalimumabe; GOL: Golimumabe.

Figura 26. Resultados do custo total por tratamento

Tabela 47. Resultados dos custos de cada tratamento

Custo	SEC	CER	ETN	ADA	GOL
Custo do biológico	R\$ 24.193,43	R\$ 46.741,36	R\$ 53.896,63	R\$ 41.092,13	R\$ 57.004,61
Tratamento de indução	R\$ 4.807,33	R\$ 4.447,95	R\$ 3.561,56	R\$ 3.023,32	R\$ 3.366,01
Tratamento de manutenção	R\$ 19.386,11	R\$ 42.293,41	R\$ 50.335,07	R\$ 38.068,81	R\$ 53.638,60
Outros custos médicos	R\$ 15.867,55	R\$ 15.403,01	R\$ 15.576,20	R\$ 15.939,49	R\$ 15.403,34
Custo da doença	R\$ 15.348,31	R\$ 14.658,36	R\$ 15.021,12	R\$ 15.261,50	R\$ 14.671,31
Custo de monitoramento	R\$ 432,96	R\$ 573,16	R\$ 525,47	R\$ 540,98	R\$ 575,60
Custo de eventos adversos	R\$ 86,29	R\$ 171,49	R\$ 29,61	R\$ 137,02	R\$ 156,42
Total	R\$ 40.060,98	R\$ 62.144,37	R\$ 69.472,83	R\$ 57.031,62	R\$ 72.407,95

SEC: Secuquinumabe; CER: Certolizumabe pegol; ETN: Etanercepte; ADA: Adalimumabe; GOL: Golimumabe.

A Tabela 48 mostra os resultados determinísticos do secuquinumabe em relação aos seus comparadores. Com base nesses resultados, o secuquinumabe possui o menor custo entre todos os outros medicamentos biológicos anti-TNF e tem um QALY (anos de vida ajustados por qualidade) marginalmente menor em relação aos outros medicamentos biológicos. O secuquinumabe é menos custoso e marginalmente menos efetivo em relação ao certolizumabe pegol, etanercepte, adalimumabe e golimumabe. Em relação aos cuidados

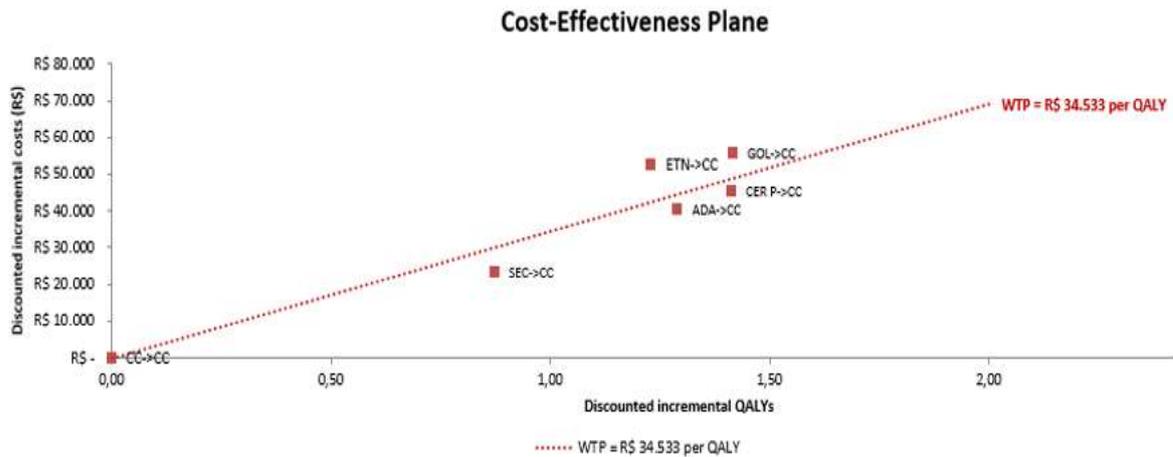
convencionais, secuquinumabe representa uma opção de tratamento mais efetiva e mais custosa.

Tabela 48. Resultados de custo efetividade do caso base (secuquinumabe como comparador)

Tratamento	Custo	QALY	Custo Incremental	QALY Incremental	Custo/QALY
SEC	R\$ 40.060,98	7,10	-	-	-
CER	R\$ 62.144,37	7,64	-R\$ 22.083,39	-0,54	R\$ 40.859,51
ETN	R\$ 69.472,83	7,46	-R\$ 29.411,85	-0,36	R\$ 82.068,36
ADA	R\$ 57.031,62	7,52	-R\$ 16.970,64	-0,42	R\$ 40.598,72
GOL	R\$ 72.407,95	7,65	-R\$ 32.346,97	-0,54	R\$ 59.462,66
Cuidados convencionais	R\$ 16.839,70	6,23	R\$ 23.221,29	0,87	R\$ 26.604,16

SEC: Secuquinumabe; CER: Certolizumabe pegol; ETN: Etanercepte; ADA: Adalimumabe; GOL: Golimumabe

A Figura 27 retrata o custo e QALY incremental de cada comparador utilizado no modelo em relação aos cuidados convencionais. Utilizando um limiar de custo-efetividade equivalente ao PIB (Produto Interno Bruto) per capita brasileiro de R\$ 34.533,00 por QALY (PIB per capita de 2019), observa-se que o cenário do secuquinumabe comparado aos cuidados convencionais foi custo-efetivo em um limiar com disposição a pagar de 1 PIB per capita. Além do secuquinumabe, somente adalimumabe e certolizumabe pegol foram custo-efetivos em relação aos cuidados convencionais. Sendo assim, secuquinumabe, adalimumabe e certolizumabe pegol são opções de tratamento custo-efetivos e, de acordo com essa análise, o secuquinumabe é a opção de tratamento menos custosa entre todos os comparadores.



ADA, adalimumabe; CER P, certolizumabe pegol; ETN, etanercepte; GOL, golimumabe; SEC, secuquinumabe; CC, cuidados convencionais. WTP: willingness to pay (disposição a pagar)

Figura 27. Plano de custo-efetividade – cuidados convencionais como comparador

7.12.1 Resultados da análise de sensibilidade

Os resultados da análise de sensibilidade univariada com base no benefício monetário líquido (NMB) incremental, que mostram os parâmetros de maior impacto no resultado do modelo para cada comparador, estão resumidos nos diagramas de tornado mostrados nas Figuras 28 a 32. Com base nesses resultados, observa-se que os parâmetros que mais variaram o NMB na análise foram os custos de aquisição dos medicamentos e o número de doses nos períodos de 3 meses subsequentes. O secuquinumabe apresentou um NMB incremental positivo em relação a todos os comparadores e aos cuidados convencionais, o que mostra que o secuquinumabe gera um valor adicional superior ao seu custo incremental.

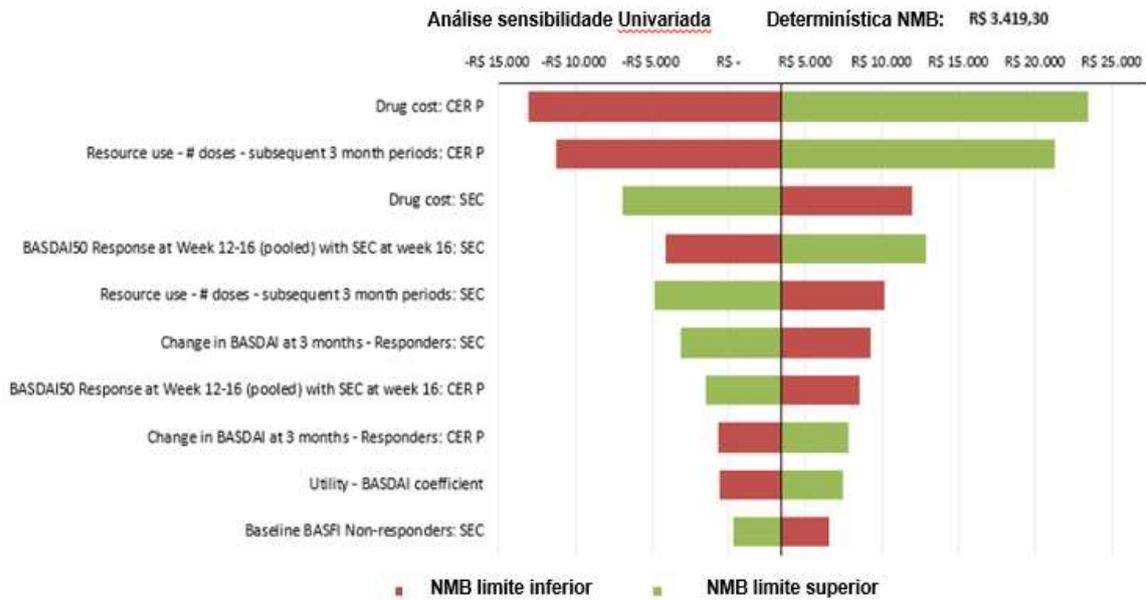


Figura 28. Diagrama de tornado para o caso base (secuquinumabe vs. certolizumabe pegol)

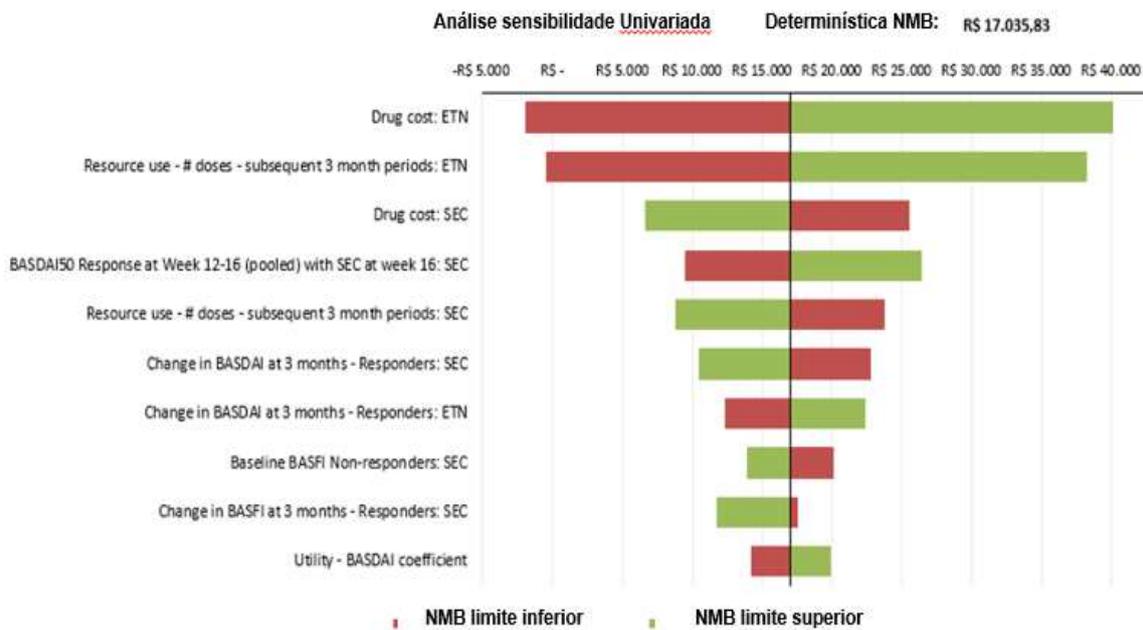


Figura 29. Diagrama de tornado para o caso base (secuquinumabe vs. etanercepte)

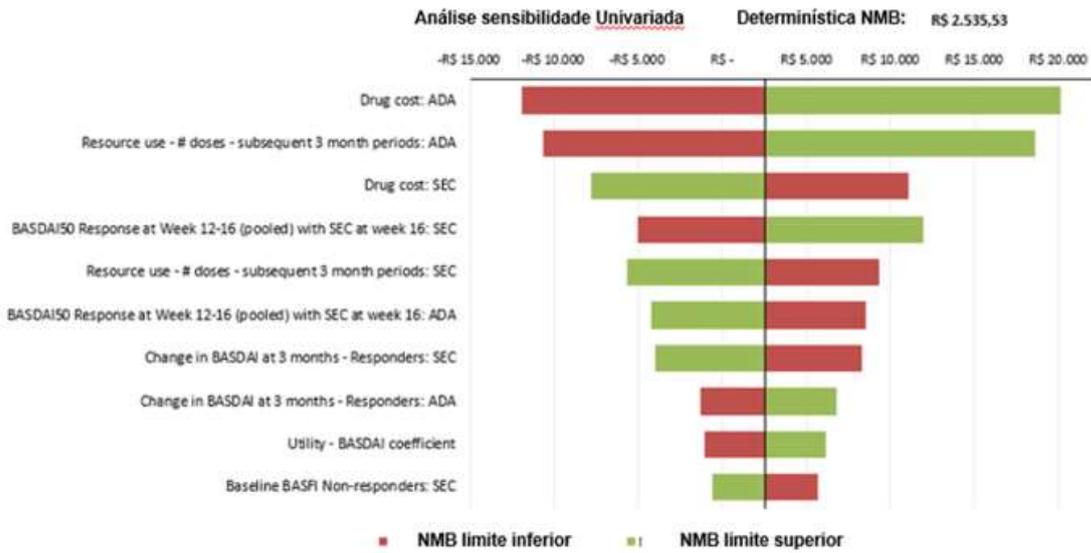


Figura 30. Diagrama de tornado para o caso base (secuquinumabe vs. adalimumabe)

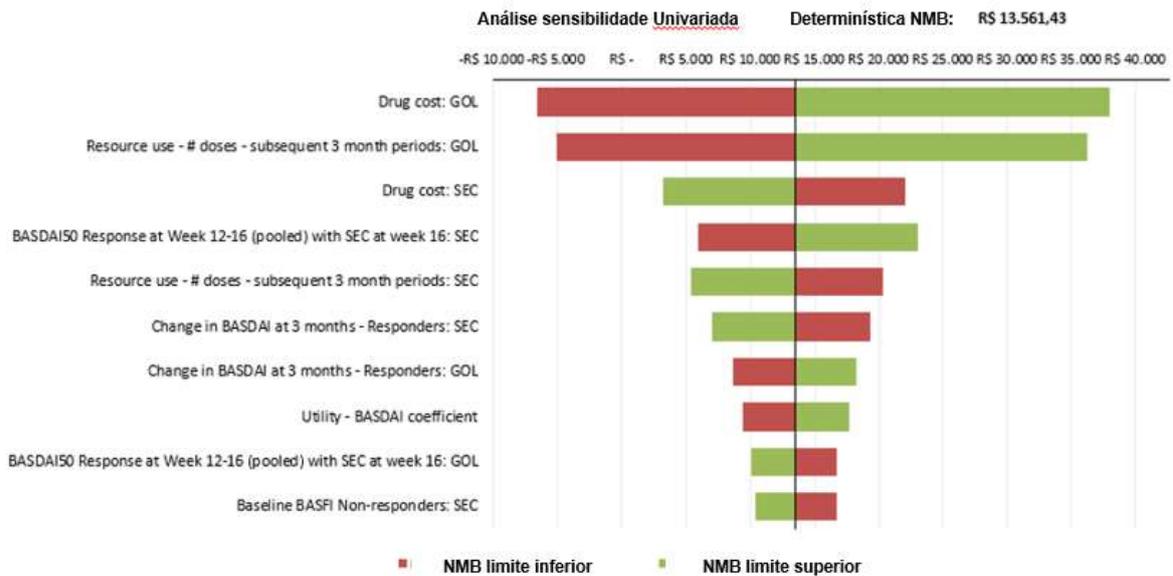


Figura 31. Diagrama de tornado para o caso base (secuquinumabe vs. golimumabe)

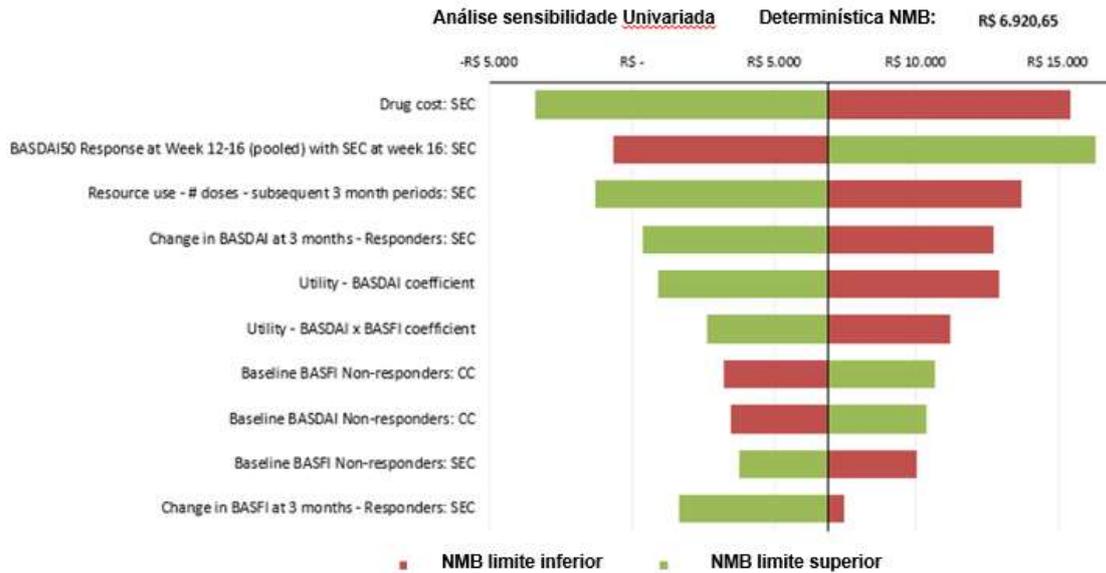


Figura 32. Diagrama de tornado para o caso base (secuquinumabe vs. cuidados convencionais)

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística foram resumidos usando um gráfico de dispersão de custo-efetividade (Figuras 33 a 37) de secuquinumabe *versus* outros biológicos anti-TNF e cuidados convencionais. Os custos incrementais, QALYs, ICER e NMBs estimados considerando o limiar de custo-efetividade de 1 PIB per capita equivalente (R\$ 34.533,00/QALY) estão resumidos na Tabela 49.

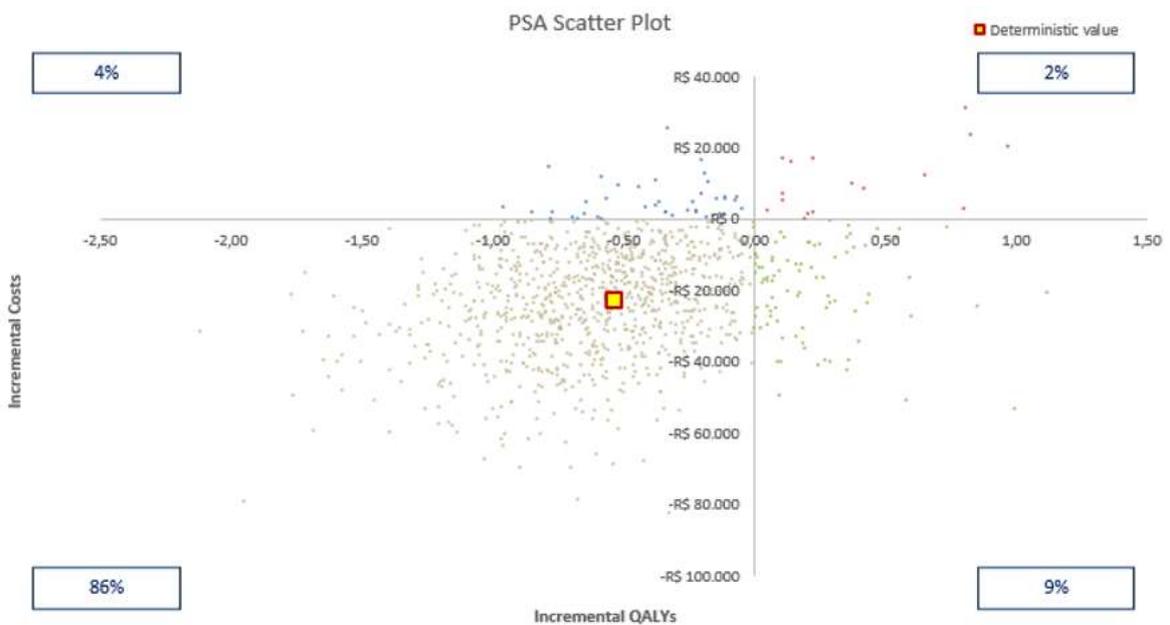


Figura 33. Gráfico de dispersão (secuquinumabe vs. certolizumabe pegol)

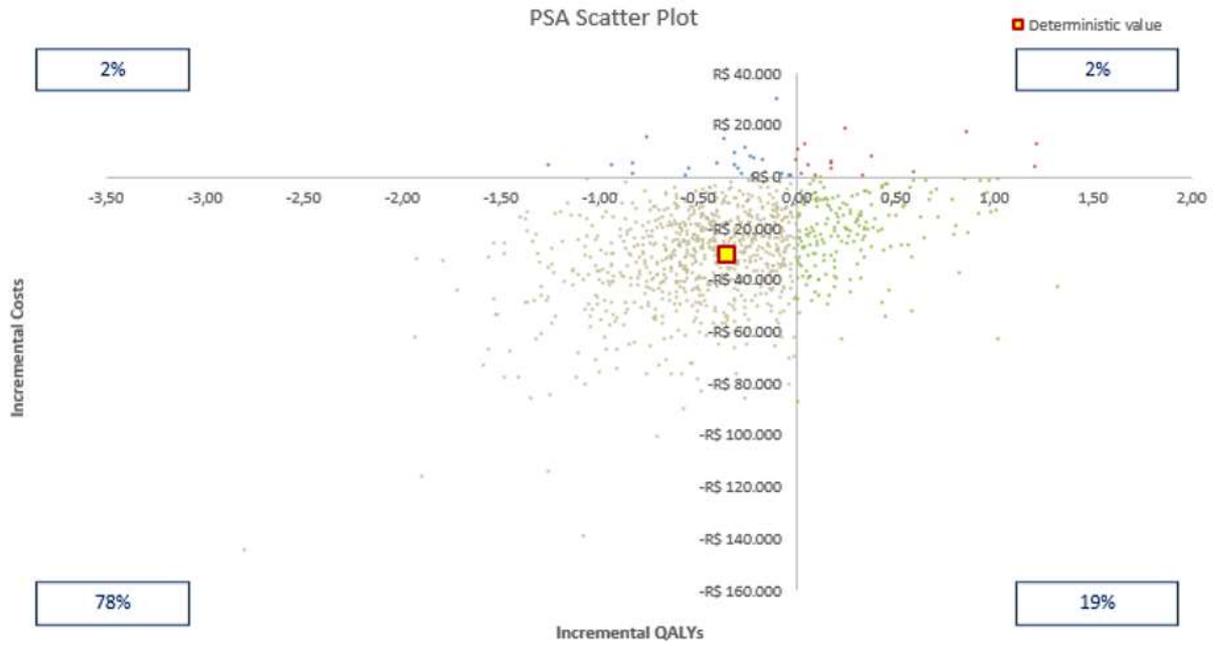


Figura 34. Gráfico de dispersão (secuquinumabe vs. etanercepte)

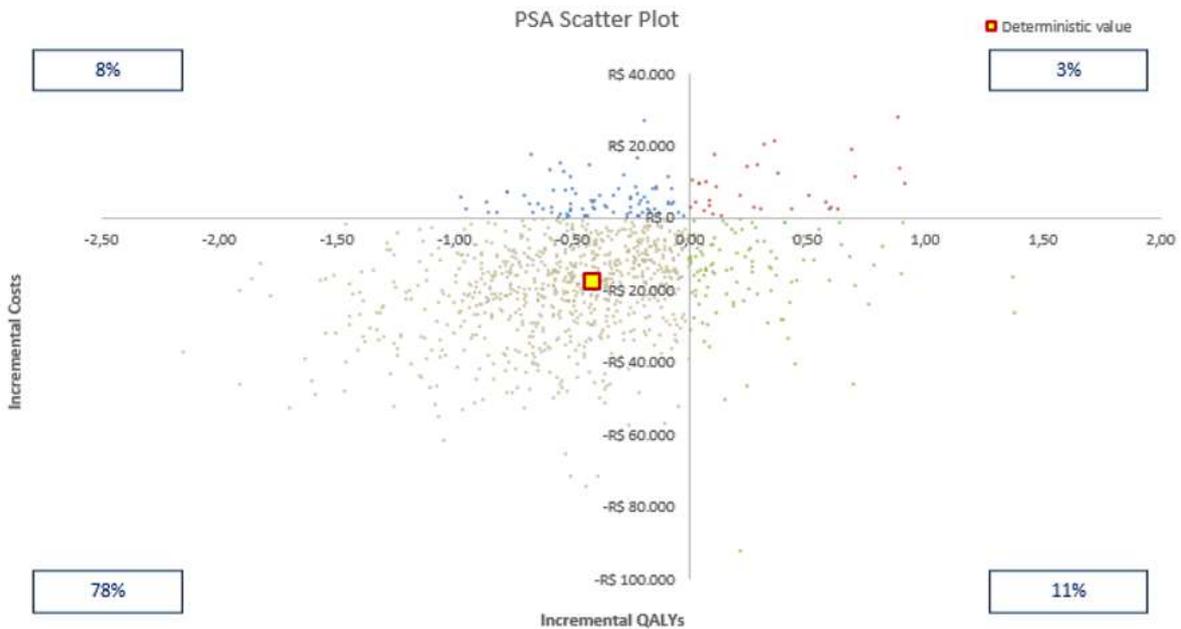


Figura 35. Gráfico de dispersão (secuquinumabe vs. adalimumabe)

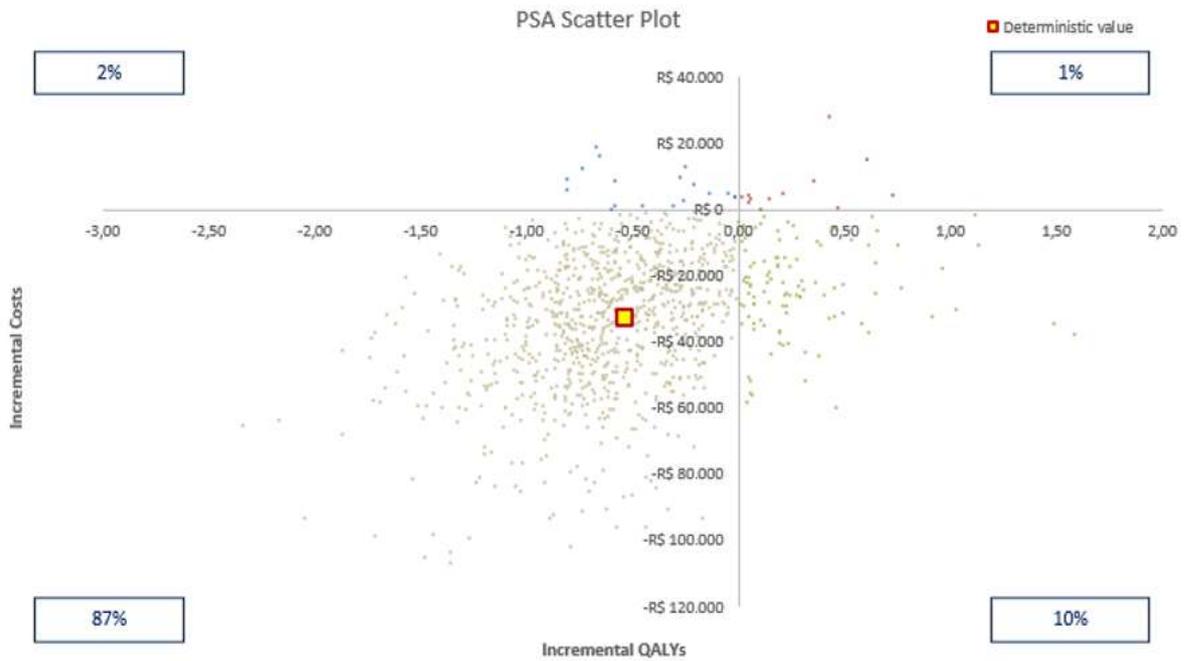


Figura 36. Gráfico de dispersão (secuquinumabe vs. golimumabe)

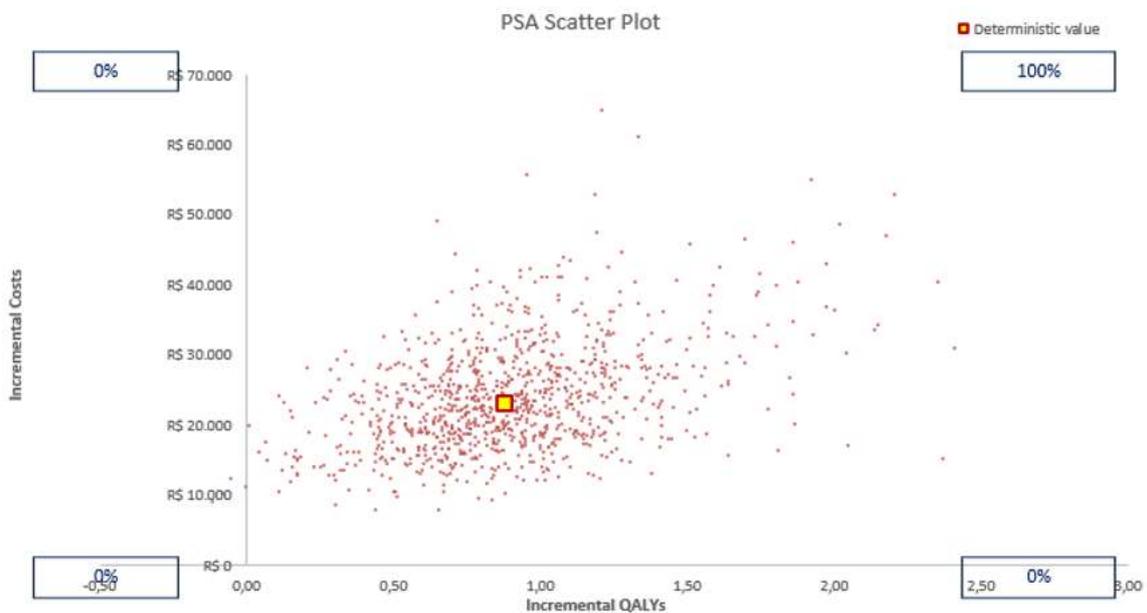


Figura 37. Gráfico de dispersão (secuquinumabe vs. cuidados convencionais)

Tabela 49. Resumo dos resultados da análise de sensibilidade probabilística para um limiar de R\$ 34.533 por QALY

Resultado	SEC	CER	ETN	ADA	GOL	CC
Custos incrementais		-R\$ 21.950,31	-R\$ 28.695,31	-R\$ 16.816,73	-R\$ 32.694,49	R\$ 23.818,25
QALYs incrementais		-0,533	-0,354	-0,431	-0,535	0,896
Custo/QALY incremental médio	-	R\$ 41.159,417	R\$ 81.021,959	R\$ 39.004,87	R\$ 61.156,469	R\$ 26.585,81
NMB (médio)	R\$ 204.878,54	R\$ 201.341,59	R\$ 188.406,66	R\$ 202.951,65	R\$ 190.643,58	R\$ 197.752,03
NMB máximo (%)	29,10%	24,30%	6,20%	26,90%	11,00%	2,50%

ADA: adalimumabe; CER: certolizumabe pegol; ETN, etanercepte; GOL, golimumabe; SEC, secuquinumabe; CC, cuidados convencionais

Com base nos resultados de sensibilidade probabilística apresentados, observa-se que, para todos os biológicos anti-TNF considerados no modelo, o secuquinumabe tem uma grande probabilidade de gerar economia de custos, porém não apresentou ganhos em QALY. Em relação aos cuidados convencionais, o secuquinumabe gera um ganho de QALY significativo a um custo maior, podendo ser considerada uma tecnologia custo-efetiva nesse cenário. Além disso, para uma disposição a pagar de R\$ 34.533,00 por QALY, o secuquinumabe apresentou o maior benefício monetário líquido, comparado aos outros biológicos, com quase 29,1% das vezes, apresentando o maior NMB baseado em múltiplas simulações.

7.13 Conclusão

De acordo com o modelo, o secuquinumabe é uma opção de tratamento menos custosa e menos efetiva comparado aos agentes anti-TNF disponíveis no SUS, para o tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica. Em relação aos cuidados convencionais, o secuquinumabe representa um tratamento mais efetivo e mais custoso. De acordo com os valores de NMB no limiar de disposição a pagar equivalente a 1 PIB per capita (R\$ 34.533) por QALY, o secuquinumabe pode ser considerado custo-efetivo em relação aos anti-TNFs. Sendo assim, o secuquinumabe representa uma alternativa de tratamento custo-efetiva para pacientes com nr-axSpA, capaz de gerar uma melhor alocação de recursos comparado aos anti-TNFs.

7.14 Comparação econômica de secuquinumabe vs. infliximabe

Vale destacar que, com base na revisão sistemática da literatura não foram encontradas evidências científicas de eficácia e segurança de infliximabe no tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica. Sendo assim, a metanálise de comparação indireta bem como a análise de custo efetividade utilizou como comparadores apenas os medicamentos anti-TNF *on-label* e disponíveis no SUS para essa indicação.

No entanto, embora o infliximabe não tenha indicação em bula para o tratamento da espondiloartrite axial não radiográfica, o mesmo está recomendado no PCDT de espondilite anquilosante como 1ª etapa de terapia biológica. Sendo assim, para subsidiar esta Comissão na tomada de decisão, optamos por apresentar complementarmente uma análise simples de comparação de custos anuais de tratamento de secuquinumabe *versus* infliximabe (Tabela 50).

Tabela 50. Custo anual de tratamento de secuquinumabe e infliximabe.

Tratamento biológico	# unidades farmacêuticas		Custo unitário (R\$)	Custo anual	
	Ano 1	Ano 2*		Ano 1 (R\$)	Ano 2* (R\$)
Secuquinumabe 150mg – n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	15	12	612,00	9.180,00	7.344,00
Infliximabe¹ – n° frascos-ampola de 100mg/10mL	33	24	829,98	27.389,34	19.919,52
Impacto SEC vs. INF				-18.209,34	-12.575,52

¹ A dose de infliximabe foi calculada utilizando uma média corporal de 70 kg, ou seja, 4 ampolas por paciente

*Ano 2: do segundo ano em diante.

Custos dos medicamentos: Diário Oficial da União (DOU) referente à compra realizada pelo Ministério da Saúde de infliximabe (PDP) (DOU 24/12/2019); secuquinumabe (preço proposto pela Novartis).

Os resultados mostram que secuquinumabe 150 mg é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao infliximabe. A economia anual gerada por paciente pode variar de R\$ 12.575,52 (economia de 63%) nos anos de manutenção a R\$ 18.209,34 (economia de 66%) no ano de indução.

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 38. 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 38. 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 coletadas da base de dados oficial do SUS (DATASUS).

Os CIDs considerados para a obtenção dos dados do DATASUS foram:

- M45: Espondilite Anquilosante
- M46.8: Outras espondilopatias inflamatórias especificadas

De acordo com esses dados, até maio de 2020, haviam 19.230 pacientes com espondilite anquilosante tratados com biológicos no SUS, sendo 53% (10.142) tratados com adalimumabe, 21% (4.102) com etanercepte, 7% (1.355) com infliximabe, 11% (2.061) com o golimumabe, 3% (531) com certolizumabe pegol e 5% (1.039) com secuquinumabe. A partir do DATASUS, foram obtidos também os números de pacientes atualmente tratados com cada agente biológico, distribuídos entre 1º, 2º e 3º agente biológico, conforme descrito na Tabela 51.

Tabela 51. Número de pacientes tratados com biológicos (DATASUS, mai/2020).

Tratamento biológico	1º agente	2º agente	3º agente	Total
Adalimumabe	9.067	969	106	10.142
Etanercepte	3.436	580	86	4.102
Infliximabe	1.040	234	81	1.355
Golimumabe	1.388	503	170	2.061
Certolizumabe pegol	290	186	55	531
Secuquinumabe	302	430	307	1.039
Total	15.523	2.902	805	19.230

Vale ressaltar que, conforme o PCDT de EA [Brasil, 2018], o secuquinumabe está incorporado como 2ª etapa de terapia biológica no SUS. No entanto, conforme dados do DATASUS, existem 302 pacientes em uso de secuquinumabe como 1º biológico, fato este que provavelmente ocorreu em virtude de uma adaptação ao PCDT, uma vez que o secuquinumabe foi disponibilizado no SUS em 2019. Sendo assim, assumiu-se que para os próximos anos essa situação não seja mantida, uma vez que o secuquinumabe é disponibilizado somente como 2ª etapa de terapia biológica. Além disso, considerando esses 302 pacientes, no ano DATASUS do modelo, utilizou-se como premissa que 50% desses

pacientes estariam no ano de manutenção de tratamento e 50% estariam em tratamento de indução.

Uma vez que os dados do DATASUS são referentes a maio/2020 e, considerando que o Ano 1 da análise é o ano de 2022, executou-se 1 ciclo do modelo a fim de se estimar a população do ano base (2021). Assim, a Tabela 52 apresenta o número de pacientes tratados com cada agente biológico, distribuídos entre 1º, 2º e 3º agente biológico, para o cenário base

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

Tratamento biológico	1º agente	2º agente	3º agente	Total
Adalimumabe	8.432	1.404	253	10.089
Etanercepte	3.006	1.471	233	4.710
Infliximabe	1.060	653	161	1.874
Golimumabe	1.496	474	197	2.167
Certolizumabe pegol	369	271	87	727
Secuquinumabe	248	901	396	1.544
Total	14.611	5.174	1.327	21.111

8.2.2 População de novos pacientes (entrantes) elegíveis a terapia biológica

Para o presente modelo, foi considerada a entrada de novos pacientes (entrantes) que migram para a 1ª terapia biológica. Conforme o DATASUS, no período dos 12 últimos meses, a distribuição dos novos pacientes elegíveis aos biológicos incorporados na 1ª etapa de terapia biológica, foi estimada em 53% para adalimumabe, 10% para etanercepte, 11% para infliximabe, 19% para golimumabe e 7% para certolizumabe pegol. Utilizou-se este padrão para a entrada de novos pacientes a cada ciclo. Vale lembrar que, no cenário atual no SUS, não há entrantes elegíveis ao uso de biológicos em tratamento com secuquinumabe, uma vez que esta tecnologia foi incorporada somente após falha de anti-TNF.

Considerando que no cenário atual a maior proporção de pacientes está em uso de adalimumabe e que a proporção de pacientes dos demais anti-TNF são similares; para o cenário proposto (secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica), a proporção dos entrantes para secuquinumabe foi obtida através da subtração de 25% da proporção de adalimumabe e 50% das proporções de cada um dos demais biológicos do cenário atual, a partir do ano 1. Assim, o padrão dos entrantes para os anos seguintes no cenário proposto é

de 40% para adalimumabe, 5% para etanercepte, 6% para infliximabe, 10% para golimumabe, 4% para certolizumabe pegol e 37% para o secuquinumabe, conforme mostrado na Tabela 53.

Tabela 53. Taxa de distribuição de novos pacientes (entrantes).

Tratamento biológico	Cenário Atual (secuquinumabe apenas após falha de anti-TNF)	Cenário Proposto (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)*
Adalimumabe	53%	40%
Etanercepte	10%	5%
Infliximabe	11%	6%
Golimumabe	19%	10%
Certolizumabe pegol	7%	4%
Secuquinumabe (150mg / 300mg)	-	37%

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

Cabe ressaltar que, conforme modelo de Markov apresentado, a taxa de difusão do secuquinumabe no cenário proposto é gradual iniciando com 7% (ano base), aumentando gradualmente a cada ano, até chegar em 23% no quinto ano, conforme Tabela 54.

Tabela 54. Taxa de difusão do secuquinumabe ao longo de 5 anos

	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
CENÁRIO ATUAL	7%	9%	11%	12%	13%	14%
CENÁRIO PROPOSTO	7%	12%	16%	19%	21%	23%

Além disso, do total de entrantes que migram para secuquinumabe, considerou-se também que, conforme a bula do secuquinumabe, uma parcela dos pacientes que iniciam com a dose de 150 mg, para o tratamento da espondiloartrite axial radiográfica, poderá ter a dose escalonada para 300 mg, conforme a resposta clínica. Segundo informação obtida junto ao painel de especialistas, conduzido pela Novartis, há uma estimativa de que aproximadamente entre 10% a 20% dos pacientes com espondiloartrite axial radiográfica que iniciam com a dose de 150 mg, migrem para a dose de 300 mg, na prática clínica. Esse dado pode ser corroborado com o estudo MEASURE 1, elaborado por Baraliakos e colaboradores (2019), o qual reporta que 79,8% dos pacientes mantêm-se respondedores ao ASAS20 em 52 semanas; portanto os outros 20,2% seriam não respondedores. Sendo assim, utilizou-se a premissa de que 15% dos pacientes entrantes no SUS, que iniciam no modelo com a dose de 150 mg, podem ter a dose escalonada para 300 mg, conforme resposta clínica, após seis meses de tratamento.

O número de entrantes no início da análise foi estimado com base, no DATASUS, na quantidade de pacientes novos que entraram no SUS, por meio da avaliação no período dos

12 últimos meses (5.322 pacientes) menos a quantidade de pacientes que descontinuaram o tratamento com biológicos (3.555 pacientes), no mesmo período, totalizando 1.767 pacientes.

Adicionalmente, foi considerado ainda que a população de entrantes cresce ano a ano. Sendo assim, para a obtenção da estimativa do crescimento dessa população utilizou-se a série histórica do DATASUS, referente ao crescimento da população com EA, no período de 5 anos anteriores a 2020, ou seja, entre 2015 e 2019, obtendo-se assim um crescimento médio de 6,4%, conforme apresentado na Tabela 55.

Tabela 55. Total de novos pacientes (entrantes) elegíveis a terapia biológica 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	997	1.061	1.129	1.202	1.280	1.362
Etanercepte	188	200	213	227	241	257
Infliximabe	207	220	234	249	266	283
Golimumabe	357	380	405	431	459	488
Certolizumabe pegol	132	140	149	159	169	180
TOTAL	1.881	2.002	2.131	2.268	2.414	2.570

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	997	796	847	902	960	1.021
Etanercepte	188	100	107	113	121	128
Infliximabe	207	110	117	125	133	141
Golimumabe	357	190	202	215	229	244
Certolizumabe pegol	132	70	75	79	84	90
Secuquinumabe 150mg	0	625	666	709	754	803
Secuquinumabe escalonados	0	110	117	125	133	142
TOTAL	1.881	2.002	2.131	2.268	2.414	2.570

* Secuquinumabe escalonados: referem-se aos pacientes que iniciam com a dose de 150mg, porém, conforme a resposta clínica podem ter a dose escalonada para 300mg. Assumimos no modelo que a resposta clínica é avaliada após 6 meses de tratamento.

8.2.3 Migração de pacientes entre as terapias biológicas

Segundo informações do DATASUS, no período de janeiro/2010 a maio/2020, 18% dos pacientes trocaram de uma terapia biológica para outra. Para simplificar o modelo, adotou-se a mesma taxa de 18% para a 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 56.

Tabela 56. Padrão de migração atual entre as terapias biológicas.

Agente atual:	Taxa de migração para agente seguinte			
	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Golimumabe
Adalimumabe	--	70,18%	27,10%	2,72%
Etanercepte	82,91%	--	16,69%	0,40%
Infliximabe	65,77%	30,92%	--	3,31%
Golimumabe	55,33%	31,52%	13,15%	--

Em função do curto período de tempo da entrada do secuquinumabe e certolizumabe pegol no SUS, não foi possível a obtenção do padrão de migração dos biológicos para o secuquinumabe e certolizumabe pegol, portanto para o presente modelo, assumiu-se, para ambos cenários, que do total de pacientes que descontinuam o tratamento com biológico e migram para um outro biológico, 20% migram para o secuquinumabe e 5% migram para o certolizumabe, conforme apresentado na Tabela 57 e 58. A partir da premissa de migração para certolizumabe (Tabela 57), assumiu-se para o presente modelo, para ambos cenários, que do total de pacientes que descontinuam o tratamento com biológicos e migram para outro biológico, 20% migram para o secuquinumabe, conforme apresentado na Tabela 58.

Esse percentual é factível, uma vez que conforme dados atuais do DATASUS (Tabela 51), existem aproximadamente 14% dos pacientes em uso de secuquinumabe e 6% dos pacientes em uso de certolizumabe pegol, como 2° biológico no SUS.

Tabela 57. Padrão de migração entre as terapias biológicas (premissa de certolizumabe).

1° biológico:	Taxa de migração para 2° agente biológico				
	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Golimumabe	Certolizumabe
Adalimumabe	--	66,67%	25,75%	2,58%	5,00%
Etanercepte	78,76%	--	15,86%	0,38%	5,00%
Infliximabe	62,48%	29,37%	--	3,14%	5,00%
Golimumabe	52,56%	29,94%	12,49%	--	5,00%
Certolizumabe	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%	--

Tabela 58. Padrão de migração entre as terapias biológicas (premissa de secuquinumabe).

1° biológico:	Taxa de migração para 2° agente biológico					
	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Certolizumabe	Golimumabe	Secuquinumabe
Adalimumabe	--	53,34%	20,60%	4,00%	2,07%	20,00%
Etanercepte	63,01%	--	12,68%	4,00%	0,30%	20,00%
Infliximabe	49,99%	23,50%	--	4,00%	2,52%	20,00%
Golimumabe	42,05%	23,96%	9,99%	4,00%	--	20,00%
Certolizumabe	20,00%	20,00%	20,00%	--	20,00%	20,00%
Secuquinumabe	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	--

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

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 1º biológico), o número de pacientes que migraram de outra terapia biológica em fase de indução (1º ano de tratamento), e o número de pacientes com mais de um ano de tratamento com biológico (>1 ano), ou seja, na fase de manutenção, conforme detalhado na Tabela 59 (cenário atual) e na Tabela 60 (cenário proposto).

Tabela 59. 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:						
- Entrantes	997	1.061	1.129	1.202	1.280	1.362
- ≤ 1 ano	757	736	723	717	718	725
- >1 ano	8.336	8.319	8.370	8.490	8.676	8.929
- Total	10.089	10.116	10.222	10.409	10.674	11.016
Etanercepte:						
- Entrantes	188	200	213	227	241	257
- ≤ 1 ano	1.142	1.143	1.150	1.163	1.183	1.210
- >1 ano	3.379	3.904	4.381	4.832	5.275	5.722
- Total	4.710	5.247	5.743	6.222	6.699	7.189
Infliximabe:						
- Entrantes	207	220	234	249	266	283
- ≤ 1 ano	541	617	674	717	752	782
- >1 ano	1.126	1.566	2.033	2.522	3.030	3.553
- Total	1.874	2.403	2.941	3.489	4.047	4.617
Golimumabe:						
- Entrantes	357	380	405	431	459	488
- ≤ 1 ano	89	118	140	157	170	180
- >1 ano	1.721	1.812	1.941	2.099	2.281	2.484
- Total	2.167	2.311	2.486	2.687	2.910	3.152
Certolizumabe pegol:						
- Entrantes	132	140	149	159	169	180
- ≤ 1 ano	150	192	223	247	265	280
- >1 ano	445	612	805	1.017	1.245	1.486
- Total	727	944	1.177	1.423	1.680	1.947
Secuquinumabe 150mg:						
- Entrantes	0	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	637	641	717	777	825	867
- >1 ano	907	1.338	1.730	2.168	2.641	3.145
- Total	1.544	1.979	2.448	2.945	3.467	4.012
Secuquinumabe escalonados*:						
- Entrantes	0	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	0	113	127	137	146	153
- >1 ano	0	0	99	201	305	410
- Total	0	113	226	338	450	563
Total Geral	21.111	23.113	25.244	27.512	29.926	32.496

Entrantes: Pacientes novos 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. * Secuquinumabe escalonados: referem-se aos pacientes que iniciam com a dose de 150mg, porém, conforme a resposta clínica podem ter a dose escalonada para 300mg. Assumimos no modelo que a resposta clínica é avaliada após 6 meses de tratamento.

Tabela 60. Estimativa do número total de pacientes do cenário proposto (secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica).

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe:						
- Entrantes	997	796	847	902	960	1.021
- ≤ 1 ano	757	736	711	702	704	717
- >1 ano	8.336	8.319	8.153	8.070	8.074	8.167
- Total	10.089	9.850	9.711	9.673	9.739	9.906
Etanercepte:						
- Entrantes	188	100	107	113	121	128
- ≤ 1 ano	1.142	1.143	1.135	1.138	1.149	1.170
- >1 ano	3.379	3.904	4.299	4.666	5.025	5.391
- Total	4.710	5.417	5.540	5.917	6.295	6.690
Infliximabe:						
- Entrantes	207	110	117	125	133	141
- ≤ 1 ano	541	617	682	732	772	806
- >1 ano	1.126	1.566	1.943	2.359	2.806	3.276
- Total	1.874	2.293	2.742	3.216	3.711	4.224
Golimumabe:						
- Entrantes	357	190	202	215	229	244
- ≤ 1 ano	89	118	163	199	230	257
- >1 ano	1.721	1.812	1.785	1.823	1.913	2.044
- Total	2.167	2.121	2.150	2.238	2.373	2.545
Certolizumabe pegol:						
- Entrantes	132	70	75	79	84	90
- ≤ 1 ano	150	192	245	286	320	348
- >1 ano	445	612	747	927	1.138	1.373
- Total	727	874	1.067	1.293	1.543	1.811
Secuquinumabe 150mg:						
- Entrantes	0	625	666	709	754	803
- ≤ 1 ano	637	641	695	729	750	764
- >1 ano	907	1.338	2.243	3.116	3.959	4.779
- Total	1.544	2.604	3.603	4.553	5.464	6.345
Secuquinumabe escalonados*:						
- Entrantes	0	110	117	125	133	142
- ≤ 1 ano	0	113	123	129	132	135
- >1 ano	0	0	190	368	537	698
- Total	0	224	430	622	803	975
Total Geral	21.111	23.113	25.244	27.512	29.926	32.496

Entrantes: Pacientes novos 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. * Secuquinumabe escalonados: referem-se aos pacientes que iniciam com a dose de 150mg, porém, conforme a resposta clínica podem ter a dose escalonada para 300mg. Assumimos no modelo que a resposta clínica é avaliada após 6 meses de tratamento

8.2.5 Custo dos medicamentos

O custo anual total dos medicamentos (Tabela 61) 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 da bula dos medicamentos adalimumabe, certolizumabe pegol, 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 61. 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	439,87	10.556,88	10.556,88
Etanercepte	48	48	279,02	13.392,96	13.392,96
Infliximabe¹ – n° frascos-ampola de 100mg/10mL	33	24	829,98	27.389,34	19.919,52
Golimumabe	12	12	1.142,70	13.712,40	13.712,40
Certolizumabe pegol	27	24	453,00	12.231,00	10.872,00
Secuquinumabe 150mg – n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	15	12	612,00	9.180,00	7.344,00
Secuquinumabe escalonados** – n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	21	24	612,00	12.852,00	14.688,00

¹ A dose de infliximabe foi calculada utilizando uma média corporal de 70 kg, ou seja, 4 ampolas por paciente

*Ano 2: do segundo ano em diante.

** Secuquinumabe escalonados: referem-se aos pacientes que iniciam com a dose de 150mg, porém, conforme a resposta clínica podem ter a dose escalonada para 300mg. Assumimos no modelo que a resposta clínica é avaliada após 6 meses de tratamento.

Custos dos medicamentos: Diário Oficial da União (DOU) referente à compra realizada pelo Ministério da Saúde de adalimumabe (DOU 06/07/2020); certolizumabe pegol (DOU 17/08/2020); etanercepte (PDP) (DOU 19/03/2020); golimumabe (PDP) (DOU 28/09/2020); infliximabe (PDP) (DOU 24/12/2019); secuquinumabe (preço proposto pela Novartis).

8.3 Resultados do caso base

De acordo com o modelo, estima-se que o reposicionamento de secuquinumabe no SUS na primeira etapa de terapia biológica gere uma economia de aproximadamente R\$ 42 milhões ao longo de cinco anos – Tabela 62.

Tabela 62. 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	106.509.319,87	106.790.507,69	107.916.928,61	109.883.545,42	112.679.608,52	116.292.154,61
CER	8.290.302,03	10.716.818,09	13.303.387,08	16.020.984,50	18.852.754,02	21.791.012,11
ETA	63.075.940,50	70.272.844,81	76.921.921,38	83.325.872,93	89.717.990,50	96.278.738,86
INF	42.913.974,18	54.122.921,39	65.376.131,41	76.722.452,10	88.219.274,22	99.929.648,44
GOL	29.711.604,50	31.686.465,80	34.086.520,23	36.840.127,08	39.897.025,41	43.223.561,69
SEC 150mg	12.509.953,20	15.709.748,61	19.292.073,48	23.052.107,72	26.974.273,30	31.053.434,83
SEC escalonados	-	1.454.448,93	3.084.142,35	4.713.594,99	6.346.160,34	7.987.603,56
TOTAL	263.011.094,28	290.753.755,32	319.981.104,54	350.558.684,74	382.687.086,31	416.556.154,10

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	106.509.319,87	103.990.225,62	102.516.633,85	102.120.173,43	102.808.233,88	104.573.020,57
CER	8.290.302,03	9.859.819,06	12.031.862,91	14.550.482,25	17.323.067,34	20.285.722,42
ETA	63.075.940,50	68.932.251,98	74.203.364,43	79.239.784,67	84.306.024,45	89.601.568,95
INF	42.913.974,18	51.107.176,68	60.598.405,60	70.465.331,49	80.674.500,32	91.218.690,61
GOL	29.711.604,50	29.078.587,04	29.479.691,89	30.689.244,86	32.537.445,00	34.898.071,43
SEC 150mg	12.509.953,20	21.450.506,99	28.961.835,28	36.077.422,36	42.886.771,61	49.472.250,19
SEC escalonados	-	2.872.753,94	5.871.888,64	8.668.658,57	11.302.315,57	13.808.631,82
TOTAL	263.011.094,28	287.291.321,30	313.663.682,60	341.811.097,64	371.838.358,17	403.857.956,00

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	-3.462.434,02	-6.317.421,94	-8.747.587,10	-10.848.728,14	-12.698.198,09
Impacto (%)	0%	-1%	-2%	-2%	-3%	-3%

ADA: adalimumabe; CER: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; SEC: secuquinumabe. Secuquinumabe escalonados: referem-se aos pacientes que iniciam com a dose de 150mg, porém, conforme a resposta clínica podem ter a dose escalonada para 300mg. Assumimos no modelo que a resposta clínica é avaliada após 6 meses de tratamento

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 63.

Tabela 63. Parâmetros testados na análise de sensibilidade.

Parâmetro	Base	Mínimo	Máximo
Taxa de pacientes que trocam para o 2º ou 3º agente biológico	18%	13%	23%
Taxa de tratamento de novos pacientes (entrantes) com secuquinumabe*	37%	27%	47%
Taxa de migração dos biológicos para secuquinumabe	20%	10%	30%
Taxa de distribuição de pacientes que iniciam com a dose de 150mg mas podem ter a dose escalonada para 300mg, conforme resposta clínica	15%	10%	20%
Número de semanas no ano - Calendário	48	52	
Redução no custo de aquisição dos comparadores	-	-10%	

*Caso base: entrantes para secuquinumabe (25% provenientes do adalimumabe e 50% provenientes de cada um dos demais biológicos). Mínimo: 15% provenientes do adalimumabe e 40% provenientes de cada um dos demais biológicos. Máximo: 35% provenientes do adalimumabe e 60% provenientes de cada um dos demais biológicos.

A Tabela 64 mostra os resultados dos cenários avaliados nas análises de sensibilidade. A Figura 39 apresenta o diagrama em tornado dos resultados acumulados nos 5 anos de horizonte temporal. Em todos os cenários testados na análise de sensibilidade, o secuquinumabe gerou economia para o SUS, ao longo de 5 anos.

Tabela 64. 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	-3.462.434,02	-6.317.421,94	-8.747.587,10	-10.848.728,14	-12.698.198,09
% troca de biológico:					
13%	-3.462.434,02	-6.555.833,80	-9.370.490,72	-11.958.636,73	-14.365.697,59
23%	-3.462.434,02	-6.079.010,08	-8.154.189,48	-9.835.582,51	-11.233.920,64
% entrantes com secuquinumabe:					
27%	-2.726.122,58	-4.914.998,11	-6.773.142,38	-8.375.820,05	-9.783.662,94
47%	-4.198.745,46	-7.719.845,77	-10.722.031,82	-13.321.636,23	-15.612.733,24
% migração para secuquinumabe:					
10%	-3.462.434,02	-6.383.448,45	-8.949.318,93	-11.252.304,99	-13.366.762,46
30%	-3.462.434,02	-6.251.395,43	-8.557.203,29	-10.484.292,18	-12.116.498,01
% distribuição entrantes com a dose de 150mg mas podem ter a dose escalonada para 300mg:					
10%	-3.597.510,69	-6.677.861,19	-9.299.746,65	-11.564.750,57	-13.555.081,12
20%	-3.327.357,35	-5.956.982,69	-8.195.427,55	-10.132.705,71	-11.841.315,07
Número de semanas no ano - Calendário:					
52 semanas	-3.603.505,18	-6.961.352,41	-9.830.558,80	-12.316.186,44	-14.503.750,91
Redução no custo de aquisição dos comparadores:					
10%	-2.400.284,28	-4.439.928,94	-6.174.790,57	-7.676.989,97	-9.004.393,92

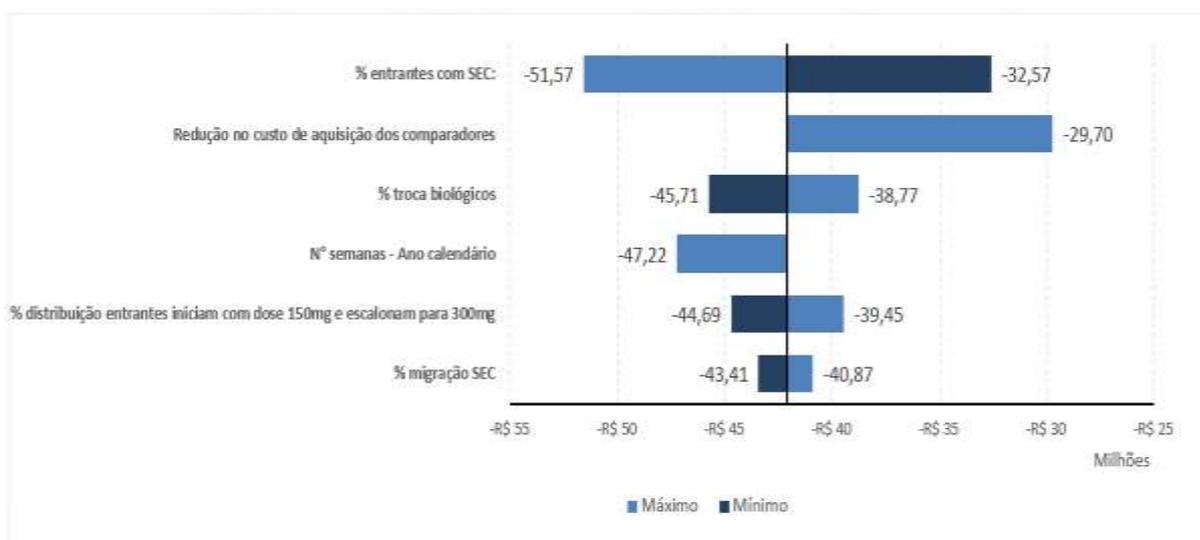


Figura 39. Diagrama em tornado referente à análise de sensibilidade univariada

8.4 Conclusão

A estimativa de impacto orçamentário mostrou que o reposicionamento do secuquimumabe na primeira etapa de terapia biológica tem o potencial de gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano, de aproximadamente R\$ 3,4 milhões, até aproximadamente R\$ 12,7 milhões no quinto ano, atingindo cerca de R\$ 42 milhões ao longo de cinco anos. Em todos os cenários testados na análise de sensibilidade, o secuquimumabe gerou economia em todos os anos, mostrando-se, portanto, uma alternativa bastante atrativa e poupadora de recursos para o sistema de saúde brasileiro.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAWI, O., VAN DEN BERG, R., VAN DER HEIJDE, D. et al. (2017). Evaluation of multiple referral strategies for axial spondyloarthritis in the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE) cohort. *RMD Open* 3(1): e000389.

AGGARWALI, R., RINGOLD, S., KHANNA, D., et al. (2015). Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67(7): 891-897.

AI J., ZHANG S, RUAN Q., et al. (2015). The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol.* 42(12):2229-2237.

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

ALGOOD H., CHAN J., FLYNN J. (2003). Chemokines and tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.*14(6):467-77.

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.

ARBUÉS A., BRES D., CHIBOUT S., et al. (2020). TNF- α antagonists differentially induce TGF- β 1-dependent resuscitation of dormant-like *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 16(2):e1008312.

AREPALLI S. & ROSENBAUM J.T. (2019). The use of biologics for uveitis associated with spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 31(4):349-354.

ASKLING J., FORED C., BRANDT L., et al. (2005). Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 52(7):1986-1992.

AZEVEDO V.F, ROSSETTO C.N, LORENCETTI P.G, et al. (2016). Custos diretos e indiretos do tratamento de pacientes com espondilite anquilosante pelo sistema público de saúde brasileiro. *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2016;56(2):131-7.

BADDLEY J., CANTINI F., GOLETTI D., et al. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect.* 24(2):S10-S20.

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., BRAUN J., DEODHAR A., et al. (2019). Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open*2019;5:e001005.

BARALIAKOS, X., KILTZ, U., HELDMANN, F. et al. (2014). SAT0374 Do Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis Respond Similarly Well to Nsaids? A Prospective Study Including Magnetic Resonance Imaging. *Annals of the Rheumatic Diseases* 73(Suppl 2): 729-729.

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.

BEDAIWI, M., SARI, I., THAVANESWARAN, A., et al. (2015). Fatigue in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Analysis from a Longitudinal Observation Cohort. *J Rheumatol* 42(12): 2354-2360.

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.

BOHN, R., COONEY, M., DEODHAR, A., et al. (2018). Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature. *Clin Exp Rheumatol* 36(2): 263-274.

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.].

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE E SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA EM SAÚDE. (2020). Boletim Epidemiológico Número Especial - Tuberculose 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>

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

BRAUN J., KRUGER K., MANGER B., et al. (2017). Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Dtsch Arztebl Int.* 24;114(12):197-203.

- BRAUN J, BARALIAKOS X, DEODHAR A, et al. (2019). Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology*;58(5):859-868.
- 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.
- BURGOS-VARGA, R., WEI, J.C., RAHMAN, M.U., et al. (2016). The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. *Arthritis research & therapy* 18(1): 132-132.
- BUSQUETS-PEREZ, N., MARZO-ORTEGA, H. & EMERY, P. (2013). Emerging drugs for axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Expert Opin Emerg Drugs*, 18, 71-86.
- CANTINI F., NICCOLI L., GOLETTI D. (2014). Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 91:47-55.
- 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.
- CETIN, P., SEN, G., CAPAR, S., et al. (2015). FRI0227 The Burden of Axial Spondyloarthritis: A Comparison of the Radiographic and Non-Radiographic Groups. *Annals of the Rheumatic Diseases* 74(Suppl 2): 507-507.
- 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.
- CONITEC- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. (2018a). 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. (2018b). 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/Relatório_PCDT-ESPONDILITE-ANQUILOSANTE_FINAL.XXX_2018.20.02.19.pdf. Acessado em: 07/03/2019.
- CONITEC- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC, 2019). Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da espondilite anquilosante em pacientes adultos. Relatório de recomendação nº484 de novembro/2019. Acessado em 22/09/2020. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Secuquinumabe_EspondiliteAnquilosante.pdf.
- CORBETT, M., SOARES, M., JHUTI, G., et al. (2016). Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*; 20(9):333.

CURTIS J.R, MARIETTE X., GAUJOUX-VIALA C., et al. (2019). Long-term safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis , axial spondyloarthritis , psoriatic arthritis , psoriasis and Crohn ' s disease : a pooled analysis of 11 317 patients across clinical trials.1–14.

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.

DEODHAR A.A., MICELI-RICHARD C., BARALIAKOS X., et al. (2020a). Incidence of Uveitis in Secukinumab-treated Patients With Ankylosing Spondylitis: Pooled Data Analysis From Three Phase 3 Studies. *ACR Open Rheumatol.*;2(5):294-299.

DEODHAR A., BLANCO R., DOKOUILOVÁ E., et al. (2020b). Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol*. doi: 10.1002/art.41477.

DEODHAR, A., REVEILLE, J.D., VAN DEN BOSCH, F., et al. (2014). The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns. *Arthritis Rheumatol* 66(10): 2649-2656.

DEODHAR, A., GENSLER L., KAY J., et al. (2019). A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 71(7): 1101-1111.

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., LOGEART, I., SZUMSKI, A., et al., (2017a). Evaluation of whether extremely high enthesitis or Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) scores suggest fibromyalgia and confound the anti-TNF response in early non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 35 Suppl 105(3): 50-53.

DOUGADOS, M., D. VAN DER HEIJDE, J. SIEPER, J.et al. (2017b). 'Effects of Long-Term Etanercept Treatment on Clinical Outcomes and Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled Study', *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69: 1590-98.

DOUGADOS, M., DEMATTEI, C., VAN DEN BERG, R., et al. (2016). Rate and Predisposing Factors for Sacroiliac Joint Radiographic Progression After a Two-Year Follow-up Period in Recent-Onset Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 68(8): 1904-1913.

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.

DOUGADOS, M., VAN DER HEIJDE D., SIEPER J., et al. (2014). Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*; 66(8): 2091-2102.

DUBASH, S., MCGONAGLE, D., MARZO-ORTEGA, H. (2018). New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice. *Therapeutic advances in chronic disease* 9(3): 77-87.

ERBIL, J. & ESPINOZA, L. R. (2015). Nonradiographic axial spondyloarthritis background and confounding factors of this new terminology: an appraisal. *Clin Rheumatol* 34(3): 407-411.

EROL, K., GOK, K., CENGIZ, G., et al. (2018). Extra-articular manifestations and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Acta Reumatol Port* 43(1): 32-39.

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., 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.

GARRIDO-CUMBERA, M., NAVARRO-COMPÁN, V., BUNDY, C., et al. (2020). Onset of Axial Spondyloarthritis Repercussions on Patients' Social and Family Life: Results from the European Map of Axial Spondyloarthritis (EMAS). *EULAR 2020. SAT0374*.

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.

GLINTBORG, B., OSTEGAARD, M., KROGH, N.S., et al. (2013). Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 72(7): 1149-1155.

GÓMEZ-REINO J.J, CARMONA L, ANGEL D. et al. (2007). Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 57(5):756-761.

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.

GRAVALLESE, E.M & SCHETT G. (2018). Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 14(11):631-640.

HAIBEL H., RUDWALEIT M., LISTING J., et al. (2008). Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*.58(7):1981-91.

HAROON N., INMAN R.D, LEDARCH T.J, et al. (2013). The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*; 65(10):2645-54.

- HESLING S.C., VAN SIJL A.M, DE BOER K, et al. (2015). Tumor necrosis factor blocking therapy and congestive heart failure in patients with inflammatory rheumatic disorders: a systematic review. *Curr Med Chem*. 22(16):1892-1902.
- HIGGINS J.P., SAVOVIC J., PAGE M.J., (2016). Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p.52.
- 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.
- IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
- JACOBSSON, L.T., HUSMARK, T., THEANDER, E., et al. (2014). THU0096 Patients with Nr-Axspa Show A Statistically Higher Disease Burden in Clinical Practice Compared with Patients with Radiographic Axial Spa. *Annals of the Rheumatic Diseases* 73(Suppl 2): 210-210.
- 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.
- JUCKETT D.A, ROSENBERG B. (1993). Comparison of the Gompertz and Weibull functions as descriptors for human mortality distributions and their intersections. *Mech Ageing Dev.*;69(1-2):1-31.
- 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.
- KAVANAUGH A., MEASE P.J, REIMOLD A.M, et al. (2017). Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 69(3):347-355.
- KILIC, G., KILIC, E., OZGOCMEN, S. (2014). Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)* 93(29): e337.
- 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.
- KONIG, C., BORCHERT, K., MEISE, D., et al. (2018). PMS11 – Estimating the prevalence, and describing the medical history and treatment patterns of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis in Germany; An approach using claims database. *Value in Health* 21: S289.
- 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., 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.
- 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(1): 39-47.
- 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.
- LIEW J.W., RAMIRO S., GENSLER L.S. et al. (2018). Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*; 32(3):369-389.
- LIE E., VAN DER HEIJDE D., UHLIG T., et al. (2010). Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Annals of the Rheumatic Diseases.*;70(1):157-163.
- LORIES, R. J. & HAROON, N. (2014). Bone formation in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 28, 765-77.
- LUBRANO, E., DE SOCIO, A., PERROTTA, F.M. (2018). Unmet Needs in Axial Spondyloarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 55(3): 332-339.
- MAKSYMOWYCH W.P., STRAND, V., NASH, P., et al. (2018). Comparative effectiveness of secukinumabe and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching-adjusted indirect comparison. *European Journal of Rheumatology*, 5(4):216-23.
- MALAVIYA, A.N., KALYANI, A., RAWAT, R. et al. (2015). Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi. *Int J Rheum Dis* 18(7): 736-741.
- 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.
- MCGONAGLE, D.G., MCLNNES, I.B., KIRKHAM, B.W., et al. (2019). The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Annals of the Rheumatic Diseases: annrheumdis-2019-215356*.
- MEASE, P.J., HEIJDE, D.V., KARKI, C., et al. (2018). Characterization of Patients With Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in the US-Based Corrona Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(11): 1661-1670.

MINOZZI S., BONOVAS S., LYTRAS T., et al. (2016). Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 15(1):11-34.

MIOSSEC, P. (2017). Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open* 3(1): e000284.

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.

NATIONAL AXIAL SPONDYLOARTHRITIS SOCIETY (2019). "What is axial SpA (AS)?" Retrieved December 11, 2019, from: <https://nass.co.uk/about-as/what-is-as/>. Accessed in 30/09/2020.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE GUIDELINE - NICE. (2018). Golimumab for treating non-radiographic axial spondyloarthritis.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE GUIDELINE - NICE. (2016). TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. NICE Inf public. 2016;(February):1-70.

NAVARRA S.V., TANG B., LU L., et al. (2014). Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor- α therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. *Int J Rheum Dis.* 17(3):291-298.

NOURELDIN, B. & BARKHAM, N. (2018). The current standard of care and the unmet needs for axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 57(suppl_6): vi10-vi17.

ORTEGA M.H., SIEPER J., KVITZ A.L.J et al. (2020) 5-year efficacy and safety of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis: end-of-study results from the phase 3 MEASURE 2 trial. *Lancet Rheumatol.* 2: e339-46.

PACKHAM, J. (2018). Optimizing outcomes for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis patients: a holistic approach to care. *Rheumatology* 57(suppl_6): vi29-vi34.

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

PAVELKA, K., KIVITZ, A., DOKOUPILOVA, 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.

PODDUBNY, D. & RUDWALEIT, M. (2012). Early spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 38(2): 387-403.

PODDUBNY, D., BRANDT, H., VAHLDIEK, J., et al. (2012). The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 71(12): 1998-2001.

PODDUBNY, D., HAIBEL, H., BRAUN, J., et al. (2015). Brief Report: Clinical Course Over Two Years in Patients With Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Patients With Ankylosing Spondylitis Not Treated With Tumor

Necrosis Factor Blockers: Results From the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol* 67(9): 2369-2375.

PODDUBNY, D. & SIEPER, J. (2017). Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 19(9): 55.

PODDUBNY, D. & SIEPER, J. (2014). Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr Opin Rheumatol* 26(4): 377-383.

PROFT F., & PODDUBNY D. (2018). Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 10(5-6):129-139.

PROTOPOPOV, M. & PODDUBNY, D. (2018). Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 14(6): 525-533.

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.

RESENDE G.G., MEIRELLES E.S., MARQUES C.D.L. et al. (2020). The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis – 2019. *Advances in Rheumatology*.60:19.

RIDLEY A., HATANO H., WONG-BAEZA I. et al. (2016). Activation-Induced Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor 3DL2 Binding to HLA-B27 Licenses Pathogenic T Cell Differentiation in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 68(4):901-14.

RIOS RODRIGUEZ, V. & PODDUBNY, D. (2017). Tumor necrosis factor- α (TNF α) inhibitors in the treatment of nonradiographic axial spondyloarthritis: current evidence and place in therapy. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 9(8): 197-210;

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.

ROBINSON, P.C., SENGUPTA R., SIEBERT S., et al. (2019). Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. *Rheumatol Ther*, 6(2): 165-177.

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

ROSENBAUM J, & CHANDRAN V. (2012). Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci.* 343(5):364-6.

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

RUDWALEIT, M., VAN DER HEIJDE, D., LANDEWE, R., et al. (2009a). 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.

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

- 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., FILARDI, S., SAMARA, A. M., et al. (2005). Prognostic factors of low bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 24, 310-1.
- 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.
- SANGALA, J. R., DAKWAR, E., URIBE, J., et al. (2008). Nonsurgical management of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*, 24, E5.
- SARI I., & HAROON N. (2018). Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: From Prognostication to Disease Modification. *Curr Rheumatol Rep.* 8;20(12):82.
- 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.
- SCHETT G., LORIES R.J, D'AGOSTINO M.A., et al. (2017). Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 21;13(12):731-741.
- 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.
- SCHREIBER S., COLOMBEL J.F, FEAGAN B.G. et al. (2019). Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 78(4):473-479.
- 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.
- SIEPER, J. & VAN DER HEIJDE, D. (2013). Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 65(3): 543-551.
- SIEPER, J., VAN DER HEIJDE, D., DOUGADOS, M., et al. (2013). Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 72(6): 815-822.
- 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. & PODDUBNYI, D. (2017). Axial spondyloarthritis. *Lancet* 390(10089): 73-84.

- SIEPER, J., LISTING J., PODDUBNY D., et al. (2015a). Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS) *Annals of the Rheumatic Diseases*. 75(8):1438–1443.
- SIEPER, J., VAN DER HEIJDE D., DOUGADOS, M., et al. (2015b). A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 67(10): 2702-2712.
- SIEPER, J., LANDEWE, R., RUDWALEIT M., et al. (2015c). Effect of Certolizumab Pegol Over Ninety-Six Weeks in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase III Randomized Trial. *Arthritis & Rheumatology*, 67(3): 668-677.
- SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. (2015). SIGN 50: a guideline developer’s handbook. Edinburgh: [s.n.].
- SINGH, J. A. & STRAND, V. (2009). Spondyloarthritis is associated with poor function and physical health-related quality of life. *J Rheumatol*, 36, 1012-20.
- SINGH, J. A., WELLS, G.A., CHRISTENSEN, R., et al. (2011). Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD008794.
- SLOBODIN, G., ROSNER, I., RIMAR, D., et al. (2012). Ankylosing spondylitis: field in progress. *Isr Med Assoc J*, 14, 763-7.
- SOUTO A., MANEIRO J.R, SALGADO E., et al. (2014). Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 53(10):1872-1885;
- STRAND, V., RAO, S.A., SHILLINGTON, A.C., et al. (2013). Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(8): 1299-1306.
- STRAND, V. & SINGH, J.A. (2017). Evaluation and Management of the Patient With Suspected Inflammatory Spine Disease. *Mayo Clin Proc* 92(4): 555-564.
- TAUROG, J.D. (2005). The Spondyloarthritis. 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.
- TUBACH F., SALMON D., RAVAUD P., et al. (2009). Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry [published correction appears in *Arthritis Rheum*.60(8):2540.
- 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.
- URANO, F., ONO, S., HARA, R., et al. (2017). SAT0400 Is whiplash injury a triggering or exacerbating factor for axial spondyloarthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases* 76(Suppl 2): 923-923.

VAN DE KERHOF P.C., GRIFFITHS, C.E., REICH, K., et al. (2016). Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*.75(1), 83-98.

VAN DER HEIJDE D., SIEPER J., MAKSYMOWYCH W.P., et al. (2018). Clinical and MRI remission in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis who received long-term open-label adalimumab treatment: 3-year results of the ABILITY-1 trial. *Arthritis Res Ther*, 20(1):1-13.

VAN DER HEIJDE, D., DOUGADOS M., MAKSYMOWYCH W. et al. (2015). Long-Term Tolerability and Efficacy of Golimumab in Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Results from the Open-Label Extension of a Randomized, Double-Blind Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 67(10).

VAN DER HEIJDE, D., PURCARU, O. and KAVANAUGH, A. (2013). PMS66. Economic burden of axial spondyloarthritis related to paid work and household productivity at baseline in the rapid-axspa study: differences and similarities between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Value in Health*. 16:A323-A636.

VAN DER HEIJDE D., DOUGADOS, M., LANDEWE, R., et al. (2017). Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology*, 56(9): 1498-1509.

VAN DER HEIJDE D., BRAUN J., DEODHAR A., et al. (2019). Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 58(3):388–400.

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.

VAN HOEVEN, L. (2016). Referral Strategy for Axial Spondyloarthritis : Development, validation and impact in a chronic low back pain population Ph.D. thesis, Erasmus University Rotterdam.

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.

WADELEY, A., CLARKE, E., LEVERMENT, S. et al. (2018). Sleep in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: associations with disease activity, gender and mood. *Clin Rheumatol* 37(4): 1045-1052.

WALLIS, D., HAROON, N., AYEARST, R., et al. (2013). Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol* 40(12): 2038-2041.

WALLMAN, J.K., KAPETANOVIC, M.C., PETERSSON, I. F., et al. (2015). Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther* 17: 378.

WALSH J.A., SONG X., KIM G., et al. (2018). Evaluation of the comorbidity burden in patients with ankylosing spondylitis using a large US administrative claims data set. *Clin Rheumatol*. 37(7):1869-1878.

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.

WONG R.S.Y. (2019). Disease-modifying effects of long-term and continuous use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Spondyloarthritis. *Adv Pharmacol Sci.* 2019: 5324170.

WRIGHT, K. A., CROWSON, C. S., MICHET, 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.

YU C.L., YANG C.H, CHI C.C. et al. (2020). Drug Survival of Biologics in Treating Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Evidence. *BioDrugs.*;34(5):669-679.

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(11), S47-58.

ZOCHLING, J., VAN DER HEIJDE, D., DOUGADOS, M., et al. (2006a). 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.

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