

**Secuquinumabe como primeira etapa de
terapia biológica para o tratamento da
espondilite anquilosante ativa em pacientes
adultos**

Julho/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos

Brasília – DF
(2019)



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Site: <http://Conitec.gov.br/>

E-mail: Conitec@saude.gov.br

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em



consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	2
2.	RESUMO EXECUTIVO	2
3.	CONDIÇÃO CLÍNICA	6
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	6
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	10
4.	A TECNOLOGIA	11
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	13
5.1	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	13
5.2	BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.....	17
5.3	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	53
5.4.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	57
6.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	61
7.	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	61
8.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	63
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
	ANEXO 1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS COM SECUQUINUMABE	71
	ANEXO 2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS	74
	ANEXO 3 – APRESENTAÇÃO DOS DESFECHOS DOS ESTUDOS MEASURE 1 E 2	77



1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 02/03/2019, pela Novartis Biociências S.A.[®] sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de secuquinumabe, para espondilite anquilosante, visando a avaliar a possibilidade de reformulação da conduta clínica atualmente preconizada em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de espondilite anquilosante com medicamentos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda já foi avaliada em 2018, (Portaria nº65 de 15/01/2018) com decisão final de incorporação para espondilite anquilosante ativa mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: secuquinumabe¹ (Cosentyx[®])

Indicação: tratamento de espondilite anquilosante ativa em adultos que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.

Demandante: Novartis Biociências S.A.[®]

Introdução: Espondilite anquilosante faz parte de um conjunto de doenças denominadas espondiloartrites que se agrupam em função de semelhanças que apresentam em relação a aspectos genéticos, clínicos e de alterações estruturais ósseas aos exames de imagem. Nessas doenças inflamatórias parece haver uma forte associação com o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27) e padrões de inflamação semelhantes, geralmente assimétrica, oligoarticular, artrite das articulações periféricas e sacroilíacas, espondilite, entesite, dactilite e uveíte. A Sociedade Internacional para a Avaliação de Espondiloartrites (da sigla em inglês – ASAS) elaborou critérios de classificação permitindo a divisão das espondiloartrites nas formas axial e periférica, incluindo, também, a avaliação de imagem por ressonância magnética nos critérios de classificação o que possibilitou o reconhecimento mais precoce da doença, antes da demonstração de alteração estrutural óssea por radiografia. Assim passa-se a considerar o termo espondiloartrite axial para abranger tanto fases mais precoces da doença (espondiloartrite axial não radiográfica), como estágios mais avançados (espondilite anquilosante). As manifestações típicas são lombalgia inflamatória, inflamação de articulações sacroilíacas, fadiga, rigidez da pélvis e coluna lombar, que podem estar associadas a inflamação das articulações e enteses periféricas. Na espondilite anquilosante o dano estrutural ósseo evolui para o enrijecimento das articulações, comprometimento de funcionalidade e movimento da coluna vertebral e caixa torácica. Manifestações sistêmicas são comuns com destaque para uveíte e doenças inflamatórias intestinais. Todas essas características têm alto impacto na qualidade de vida dos indivíduos, destacando-se a dor e o comprometimento da funcionalidade e produtividade como fatores importantes. **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, nos seus três componentes: axial não radiográfica;**

¹ Número CAS 1229022-83-6. Classificação biológico.



espondiloartrite radiográfica (espondilite anquilosante) e periférica. Ao termo “ativa” considera-se classificação baseada nos escores ASDAS > 2,1 ou BASDAI 4 e dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor. Na eventual falha terapêutica a esses medicamentos institui-se, como conduta inicial, tratamento com agentes modificadores da doença biológicos da classe dos anti-TNF. Em casos de possíveis falhas terapêuticas a tratamentos com anti-TNFs é possível que se institua outro biológico anti-TNF ou secuquinumabe na espondilite anquilosante. O objetivo desse parecer é avaliar a evidência disponível sobre a conduta adotada atualmente pelo Ministério da Saúde em que se institui tratamentos com secuquinumabe, em espondilite anquilosante ativa, exclusivamente após falha terapêutica com pelo menos um curso de tratamento com um biológico anti-TNF.

Pergunta: *“O Ministério da Saúde deve alterar a conduta atual preconizada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de espondiloartrite axial não radiográfica e espondilite anquilosante com biológicos para também indicar o uso de secuquinumabe logo após falha com anti-inflamatórios não esteroidais ou com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ao invés de mantê-lo com indicação somente após a falha de tratamento com medicamentos biológicos da classe dos anti-TNFs?”*

Evidências científicas: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de secuquinumabe para tratamento espondilite anquilosante se baseia em revisões sistemáticas de estudos controlados randomizados, entre as quais uma de boa qualidade metodológica, e em estudos controlados randomizados contra placebo com baixo risco de viés. De forma complementar foram avaliados estudos de comparação indireta entre medicamentos biológicos, metanálises em rede e estudos observacionais. Pode-se afirmar, com alto grau de confiança, que tratamentos por 16 semanas com secuquinumabe 150 mg por via subcutânea sem dose de ataque (esquema aprovado no Brasil) em grupo misto de adultos falhos a AINE ou a um curso de tratamento com agente biológico anti-TNF com espondilite anquilosante ativa (critérios de Nova Iorque) é mais eficaz, com diferença estatística, que placebo em relação à proporção de pacientes que respondem ao tratamento segundo os critérios ASAS20, ASAS40 e ASAS 5/6, mas não para a proporção de indivíduos que atingem remissão parcial da doença (ASAS remissão parcial). Somente atingem remissão parcial indivíduos que recebem doses de ataque tanto para esquemas de administração de doses de 150 mg ou 300 mg. Com menor grau de confiança afirma-se que as magnitudes dos efeitos nesses desfechos se mantêm por até quatro anos de tratamento com doses de 150 mg por via subcutânea. É alto o grau de confiança em que tratamentos com secuquinumabe 150 mg por via subcutânea sem doses de ataque durante 16 semanas sejam mais eficazes que placebo, com diferença estatística, na diminuição da atividade da doença (score BASDAI) cuja magnitude atinge relevância clínica. Da mesma forma e com o mesmo grau de certeza, esse esquema de tratamento é mais eficaz quando se avaliam melhoras na capacidade funcional (BASFI) e qualidade de vida. Além disso, indica-se, com menor grau de confiança, que secuquinumabe tem efeitos benéficos no aumento da densidade mineral óssea, diminuição de sinais objetivos de inflamação como demonstradas em exame de imagem por ressonância magnética e na manutenção da inatividade da doença após 16 semanas de tratamento (score ASDAS).

Em relação aos medicamentos biológicos anti-TNF é alta a confiança de que são mais eficazes que placebo em tratamentos que variam entre 12 e 24 semanas, com diferença estatisticamente significativa, em adultos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) e adultos com espondiloartrite axial não radiográfica (critérios ASAS) em relação à proporção de pacientes que respondem ao tratamento segundo os critérios ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 e em relação a pacientes que atingem remissão da doença (ASAS remissão parcial). As proporções de indivíduos que atingem esses critérios são semelhantes, em magnitude, às observadas nos estudos com secuquinumabe. Em relação aos outros escores, é alta a confiança de que tratamentos com anti-TNF por 12 a 24 semanas proporcionem melhoras clinicamente significativas e estatisticamente diferentes das observadas para placebo nos escores ASDAS, BASDAI e BASFI para adultos com espondiloartrite axial não radiográfica e com espondilite anquilosante. Aponta-se, com baixa confiança, que tratamentos com biológicos anti-TNF diminuem ou reverterem o dano estrutural em indivíduos com espondilite anquilosante em tratamento por mais de seis anos.



Evidências em relação às condutas nos casos de falha terapêutica a AINE ou a biológicos são escassas, mas, de maneira geral, recomenda-se, por meio de consensos de Sociedades Médicas, que após falha terapêutica a AINE institua-se tratamento com biológico anti-TNF.

Nas cinco metanálises em rede avaliadas os resultados apontam, em quatro delas, para maiores probabilidades de se atingirem os critérios ASAS20, ASAS 40 e diminuições em BASDAI com tratamentos com infliximabe 5 mg. Em uma delas não se demonstra diferença entre anti-TNF e anti-IL-17 quando se avaliam ASAS20 e ASAS40. Nos três estudos de comparação indireta entre dois medicamentos, secuquinumabe se demonstrou a melhor opção em um deles, quando comparado a adalimumabe, em um segundo, não apresentou diferenças entre adalimumabe e secuquinumabe e no terceiro não se identificaram diferenças entre adalimumabe e golimumabe.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-minimização na perspectiva do SUS, partindo do princípio que a efetividade e segurança das intervenções comparadas é equivalente. Nesse estudo assume-se que os medicamentos biológicos anti-TNFs (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe), que atualmente constituem a conduta terapêutica após a falha com AINEs ou medicamentos modificadores da doença sintéticos, seriam equivalentes ao secuquinumabe nessa etapa do tratamento. Os valores selecionados para os medicamentos estão compatíveis com os praticados em compras públicas e as posologias dos tratamentos estão de acordo com as preconizadas no PCDT de espondilite anquilosante. Os cálculos dos custos dos tratamentos por ano estão corretos e o demandante considerou somente os custos de aquisição dos medicamentos na análise. Assim fazendo calcula e compara os custos dos tratamentos para cada medicamento por paciente por ano. Considerando os custos de tratamento com secuquinumabe por paciente por ano com valor de R\$ 9.510,00 no primeiro ano e R\$ 7.608,00 no segundo ano, o tratamento com esse medicamento geraria economias que variam entre R\$ 3.264,00 a R\$ 13.563,12 quando comparado aos custos de tratamentos com os biológicos anti-TNF.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante apresentou análise de impacto orçamentário incremental comparando dois cenários possíveis de utilização de secuquinumabe em espondilite anquilosante. No primeiro cenário (referência) o medicamento seria utilizado exclusivamente após falha de biológico anti-TNF, como ocorre hoje, e em um segundo cenário projetado, secuquinumabe seria utilizado tanto após falha de AINE ou MMD sintéticos quanto após falha a medicamento biológico anti-TNF. Foram incluídos somente os gastos diretos com o uso de medicamentos biológicos. Assim fazendo obtém-se impactos incrementais de -6 milhões no primeiro ano (economia) e de -21 milhões no segundo ano (economia), para um impacto orçamentário incremental durante cinco anos de -77 milhões de reais. Isso significa que oferecer secuquinumabe logo após a falha com anti-inflamatórios não esteroidais ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos em paridade com medicamentos biológicos anti-TNF representaria uma economia de 77 milhões de reais em cinco anos no tratamento de espondilite anquilosante.

Experiência internacional: As Agências ou Departamentos de Saúde governamentais da Inglaterra (NICE), Canadá (CADTH), Austrália (PBS) e Escócia (SMC) recomendam a utilização de secuquinumabe em adultos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) ativa quando há falha terapêutica a tratamento adequado com AINE ou com medicamentos modificadores da doença sintéticos ou biológicos da classe dos anti-TNF.

Consideração final: Em função da comprovada eficácia e segurança de tratamentos com medicamentos biológicos anti-TNF em adultos com espondiloartrite axial não radiográfica, espondilite anquilosante e espondiloartrite periférica, inclusive em desfechos relacionados à remissão das doenças; em função da possibilidade de tratamento, com medicamentos anti-TNF, de colite ulcerativa e doença de Crohn, que são manifestações sistêmicas presentes nas espondiloartrites; 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, entende-se que a utilização exclusiva de MMCD biológicos anti-TNF como conduta inicial após falha com AINE ou MMCD sintético, mantendo-se secuquinumabe como conduta após a falha de um biológico anti-TNF, na espondilite anquilosante, esteja de acordo com a melhor evidência disponível atualmente.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes em sua 79ª reunião ordinária, no dia 03 de julho de 2019, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar de não incorporação de secuquinumabe na primeira etapa da linha de biológicos para tratamento de espondilite anquilosante.



3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Na década de setenta introduziu-se o conceito de espondiloartrites soronegativas para designar doenças crônicas que causavam inflamação nas articulações da coluna vertebral, mas para as quais não se detectava o fator reumatoide, que é um autoanticorpo tipicamente encontrado na artrite reumatoide. Atualmente essas doenças são denominadas espondiloartrites e tradicionalmente compreendem espondilite anquilosante, artrite reativa, artrite, espondilite e entesite que podem estar associadas a manifestações sistêmicas, extra-articulares, como à psoríase, doenças inflamatórias intestinais e uveíte. Nessas doenças inflamatórias parece haver uma forte associação com o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27) e padrões de inflamação semelhantes, geralmente assimétrica, oligoarticular, artrite das articulações periféricas e sacroilíacas, espondilite, entesite, dactilite e uveíte².

Na década de noventa dois grupos de estudo (o Grupo Europeu de Estudos em Espondiloartropatias – ESSG- e o grupo de Amor e colaboradores) propuseram a adoção de critérios integrados de classificação que pudessem ser utilizados para as espondiloartrites como um grupo inter-relacionados de doenças. Segundo a proposta do grupo ESSG dividir-se-iam essas doenças (espondiloartrites) em dois grandes subgrupos que poderiam coexistir, espondiloartrites predominantemente axiais ou predominantemente periféricas de acordo com a localização principal do grupo de articulações afetadas. Subsequentemente, a Sociedade Internacional para a Avaliação de Espondiloartrites (da sigla em inglês – ASAS) elaborou ainda mais esses critérios de classificação para as formas axial e periférica das espondiloartrites, incluindo a avaliação de imagem por ressonância magnética nos critérios de classificação, o que permitiu o reconhecimento mais precoce dessas doenças. Assim, o termo espondiloartrite axial abrange tanto fases inflamatórias iniciais das doenças para as quais não há alterações estruturais ósseas (geralmente não demonstráveis por radiografia), quanto estágios mais avançados, para os quais as alterações estruturais ósseas, principalmente das articulações sacroilíacas, são demonstráveis por radiografia na forma de erosões, esclerose ou pontes ósseas entre as articulações. O estágio inflamatório sem alterações ósseas demonstráveis por radiografia é denominado espondiloartrite axial não-radiográfica, enquanto o estágio mais avançado é denominado espondiloartrite axial radiográfica ou espondilite anquilosante. **Nesse parecer, a espondilite anquilosante, devido as mudanças recentes na classificação, será considerada como espondiloartrite, nos seus três componentes: axial não radiográfica;**

² Os aspectos clínicos e epidemiológicos foram extraídos dos seguintes documentos (1) Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016 Jun 30;374(26):2563-74. doi: 10.1056/NEJMra1406182. Review. PubMed PMID: 27355535. (2) Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20. Review. PubMed PMID: 28110981. (3) Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2015 Jul 9;1:15013. doi: 10.1038/nrdp.2015.13. Review. PubMed PMID: 27188328. (4) Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2018 Mar;30(2):137-143. doi: 10.1097/BOR.0000000000000475. Review. PubMed PMID: 29227352; PubMed Central PMCID: PMC5811203. (5) Gallinaro, Andrea Lopes, Ventura, Camila, Barros, Percival Degraça Sampaio, & Gonçalves, Celio Roberto. (2010). Espondiloartrites: análise de uma série Brasileira comparada a uma grande casuística Ibero-americana (estudo RESPONDIA). *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(5), 581-589. <https://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000500009>



espondiloartrite radiográfica (espondilite anquilosante) e periférica. Ao termo “ativa” considera-se classificação baseada nos escores ASDAS > 2,1 ou BASDAI 4 e dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor.

Indivíduos com espondilite anquilosante podem apresentar em avaliação radiográfica alterações ósseas na coluna vertebral, além das articulações sacroilíacas, das quais a mais importante denomina-se sindesmófitos, que é o crescimento vertical de osso entre as extremidades de dois corpos vertebrais. Anteriormente ao aperfeiçoamento dos critérios pelos grupos mencionados, a classificação da espondilite anquilosante era realizada por meio dos critérios de Nova Iorque, ainda utilizados, nos quais se incluía como achado obrigatório para classificação da doença a detecção de sacroileíte em radiografia, o que, como já discutido, não se demonstrou sensível para o diagnóstico de fases iniciais da doença.

O quadro clínico da espondiloartrite axial se apresenta tipicamente por dor crônica da coluna lombar e, esporadicamente, da caixa torácica relacionada à inflamação nessas regiões. O envolvimento cervical ocorre tipicamente em estágios mais avançados, mas, pode assumir predominância. A dor na coluna vertebral é distintivamente noturna, de início insidioso, e não melhora com repouso, mas com a prática de exercícios, caracterizando-se também por exacerbações durante à noite. Nos estágios iniciais da doença a dor costuma ser intermitente, evoluindo para formas mais persistentes. Outra característica proeminente é a rigidez matinal predominantemente da pélvis e da coluna lombar, podendo, entretanto, envolver qualquer parte da coluna vertebral. A rigidez pode prolongar-se por 30 minutos ou mais, diminui com a atividade física, mas retorna durante a inatividade. Até metade (30 a 50%) dos pacientes com espondiloartrite axial tem inflamação em articulações ou enteses (locais de inserção dos tendões, ligamentos ou cápsulas nos ossos) periféricas que podem ocorrer em qualquer momento durante o curso da doença, causando inchaço e dor nessas regiões. Essas manifestações ocorrem predominantemente nos membros inferiores, frequentemente de forma assimétrica.

Em estudo observacional conduzido com 1.465 pacientes brasileiros com espondiloartrite, piores avaliações de qualidade de vida pelo instrumento ASQoL foram associadas a dor na região glútea, dor cervical e dor no quadril.

Na espondiloartrite axial há um comprometimento do mecanismo de remodelação óssea que afeta tanto a densidade mineral óssea, diminuindo-a, quanto a formação de osso novo, que nesse caso, ocorre de forma desordenada (sindesmófitos) enrijecendo as articulações intervertebrais e sacroilíacas, com possibilidade, em longo prazo, de fusão do esqueleto axial (coluna em forma de bambu) ou de articulações periféricas. Em longo prazo a tendência é uma diminuição da densidade mineral óssea e aumento do risco de fraturas, com registro de pelo menos uma fratura em 15% dos pacientes. As chances de fratura na coluna vertebral estão significativamente aumentadas em indivíduos com espondilite anquilosante. Outro aspecto é que essa diminuição da densidade aliada ao enrijecimento das articulações causa, em longo prazo, restrição acentuada da mobilidade e deformidade da coluna vertebral. Essa restrição pode ser quantificada por meio de métodos bem estabelecidos, como o teste de Schober modificado para avaliação da flexibilidade da coluna.



A formação de osso novo parece ocorrer como consequência de dano prévio à matriz óssea e pode fazer parte do processo de reparo envolvido na estabilização do mecanismo de remodelação óssea. Estudos de imagem com ressonância magnética foram utilizados para melhor caracterizar a sequência de eventos que ocorrem até a formação aberrante de osso novo em função do processo inflamatório nas articulações do esqueleto axial. Sugere-se que lesões inflamatórias ativas, visíveis nas imagens de ressonância magnética como alterações agudas denominadas de edema ósseo, evoluem para alterações crônicas, visíveis na ressonância magnética como substituições gordurosas, a partir das quais outras decorrem, como a formação de pontes ósseas.

A espondiloartrite predominantemente periférica envolve a presença de artrite, entesite ou dactilite obrigatoriamente em associação a um de dois grupos de características clínicas, sendo o primeiro, a presença de uveíte, psoríase ou doença de Crohn ou colite ulcerativa precedentes a infecções, positividade para HLA-B27 ou evidencia de sacroileíte em teste de imagem e o segundo grupo envolve a presença de dor na coluna lombar devido à inflamação ou histórico familiar de espondiloartrites.

Além das manifestações articulares, ocorrem manifestações sistêmicas, entre as quais, a uveíte aguda anterior unilateral é a mais comum com prevalência entre 30 a 40% dos pacientes. Psoríase ocorre em 10% e doença intestinal inflamatória em 5 a 10%, sendo a doença de Crohn mais comum que a colite ulcerativa. Entretanto, todas essas doenças podem existir, mas não se manifestarem clinicamente, e dessa forma, projeta-se que as prevalências podem ser maiores. Outras manifestações sistêmicas e comorbidades prevalentes são as doenças cardiovasculares, insuficiência aórtica, distúrbios de condução cardíacos, doenças metabólicas, fibromialgia (registrada em 4 a 25% dos pacientes) principalmente em mulheres, ansiedade e depressão, fibrose de lobos pulmonares superiores, compressão nervosa ou neurite, nefropatia ou amiloidose renal secundária. Observou-se em grande estudo observacional um risco aumentado no desenvolvimento de câncer em pacientes com espondilite anquilosante.

Uma vez que ainda não estão claras as distinções entre os fatores de risco ou de prognóstico associados diretamente ao desenvolvimento da doença ou os que contribuem para a sua severidade, esses fatores são estimados, separadamente, para grupos com formas mais ou menos severas da doença. Para grupos com formas mais severas a prevalência de HLA-B27 está estimada em 80% e a razão entre os sexos masculino e feminino é de 3:1, já para grupos com lombalgia inflamatória sugestiva de espondiloartrite axial a prevalência de HLA-B27 é de 50% e a razão entre os gêneros é de 1:1. A doença geralmente se inicia na terceira década de vida e cinco anos mais cedo em indivíduos portadores de HLA-B27. Além do HLA-B27 outros loci gênicos também parecem estar envolvidos no desenvolvimento das espondiloartrites que são os genes da aminopeptidase 1 do retículo endoplasmático (ERAP-1) e do receptor de interleucina 23 (IL-23R).

Fatores de mau prognóstico na espondilite anquilosante incluem mudanças estruturais radiográficas à avaliação inicial, acometimento do quadril, baixo nível socioeconômico, idade jovem no início da doença, tabagismo, uveíte, dactilite, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa persistentemente elevadas, resposta insatisfatória a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) e atividade de doença persistentemente alta.



Em revisão sistemática recente de 36 estudos a prevalência média da forma radiográfica da doença (espondilite anquilosante) foi de 1,02 casos por cada 1.000 habitantes na América Latina, mais baixa que as registradas na América do Norte e Europa, mas mais alta do que a registrada para o continente Africano. Há menos estudos e com menor abrangência sobre a prevalência das formas não radiográfica e radiográfica da doença em conjunto, destacando-se prevalências de 0,3% na França; 1,9% na Alemanha e entre 0,9% e 1,4% nos Estados Unidos. Como esperado as prevalências de espondiloartrite axial são maiores que as de espondilite anquilosante. Em uma revisão sistemática com metanálise reportaram-se prevalências globais para espondiloartrite axial (radiográfica e não-radiográfica) que variaram entre 20 para 10.000 no sudoeste asiático até 161 para cada 10.000 em comunidades do norte Europeu.

Em estudo brasileiro com 1.036 pacientes dos quais 72% foram diagnosticados com espondilite anquilosante, observou-se uma predominância de homens (73,6%) e com relação à etnia, 59,5% eram brancos, 25,9% de origem Africana e 14,6% de outras origens. A idade média foi de $43,7 \pm 12,6$ anos, com idade média de início da doença de $31 \pm 13,6$ anos. A forma axial pura da doença foi observada em 36,7%; a forma periférica pura em 10,7% e o padrão misto em 47,9% dos pacientes. A manifestação sistêmica mais comum foi uveíte anterior, observada em 20,2% dos pacientes. O HLA-B27 foi positivo em 69,5% dos pacientes testados, e um histórico familiar foi observado em 16,2% dos casos.

Informações disponíveis sobre mortalidade associada à espondilite anquilosante e à espondiloartrite axial não radiográfica são bastante limitadas. De acordo com dados do Registro Nacional Suíço, após sete anos de seguimento, o risco de morte em qualquer tempo foi 1,6 vezes maior entre indivíduos com espondilite anquilosante do que na população em geral (HR 1,60 - IC 95% 1,44 a 1,77). A partir de dados coletados em estudo observacional desenvolvido no Canadá aponta-se para um maior risco de morte por eventos cardiovasculares e cerebrovasculares de 1,36 vezes em indivíduos com espondilite anquilosante quando comparados à controles pareados (HR 1,36 - IC 95% 1,13 a 1,65). Os riscos de síndrome coronária aguda e de derrame também foram maiores em indivíduos com espondilite anquilosante em relação à população em geral, de acordo com dados provenientes do registro Suíço (seguimento de 20.251 pessoas-ano).

Inexistem critérios diagnósticos para espondilite anquilosante, mas critérios de classificação facilitam a identificação das características mais importantes para o diagnóstico. Os critérios ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) permitem a inclusão de pacientes ainda sem dano estrutural, e os critérios de classificação modificados de Nova Iorque, a inclusão de pacientes já com alterações radiográficas, numa fase mais avançada da doença. Na prática assistencial, ambos podem ser empregados, mas a tendência atual é usar preferencialmente os critérios ASAS. Para o diagnóstico de doença inicial, os critérios ASAS são mais úteis para espondiloartrites axiais, podendo ser utilizados também para as espondiloartrites periféricas.

Um dos focos do tratamento é o controle de atividade da doença. Outras medidas de resposta ao tratamento têm sido utilizadas em estudos clínicos como o ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 e ASDAS. Todas estas medidas são realizadas em intervalos de 12 semanas. A avaliação da atividade da doença de um paciente com espondilite anquilosante pode ser feita pelo escore BASDAI. Esses critérios de classificação serão explicados em detalhes ao longo desse parecer.



3.2. Tratamento recomendado

Na Portaria Conjunta nº 25, de 22 de outubro de 2018, pela qual se aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da espondilite anquilosante, estabelecem-se os critérios de inclusão de pacientes para tratamento no Sistema Único de Saúde, assim como as condutas terapêuticas preconizadas para esses pacientes.

Os pacientes elegíveis para tratamento de espondiloartrite no SUS **são aqueles que preenchem os critérios de classificação modificados de Nova Iorque ou os critérios ASAS e que apresentem doença axial ou periférica em atividade.** Doença axial ou periférica em atividade preferencialmente deve ser estabelecida por pelo menos um dos índices de atividade, ASDAS ou BASDAI.

Os objetivos do tratamento são reduzir os sintomas, manter a flexibilidade axial e a postura normal, reduzir as limitações funcionais, manter habilidade laboral e reduzir complicações associadas à doença. A conduta ideal para espondilite anquilosante inclui tratamentos não medicamentoso e medicamentosos combinados.

O tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não esteroidais - AINE, glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença – MMCD (sulfassalazina - SSZ, metotrexato – MTX e adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou secuquinumabe).

Os AINE são recomendados como a primeira linha de tratamento em pacientes com espondiloartrite axial em atividade, e em pacientes não responsivos a um dado AINE, preconiza a substituição por outro, devendo a escolha ser individualizada. Na forma periférica pode-se iniciar com infiltração de glicocorticoides nas articulações afetadas, seguindo, após possível falha, com a instituição de pelo menos dois AINE e, depois, de sulfassalazina ou metotrexato. O uso de anti-TNF deve ser considerado se houver doença ativa e grave, definida clinicamente como ASDAS > 2,1 ou BASDAI 4 e dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor, além de falha terapêutica com o uso de AINE ou, no caso de artrite periférica, falha com sulfassalazina (ou metotrexato). Se houver falha ou hipersensibilidade com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por outro anti-TNF ou secuquinumabe. Na falha ao segundo anti-TNF ou secuquinumabe (ausência de resposta depois de, pelo menos, 6 meses de uso da dose preconizada), pode ser considerado um terceiro anti-TNF ou secuquinumabe (se este último não foi usado anteriormente), embora as evidências em favor dessa conduta sejam escassas.

Importante reforçar que tanto indivíduos com espondilite anquilosante quanto indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica são elegíveis para o tratamento com biológicos anti-TNF.



4. A TECNOLOGIA

Secuquinumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga e neutraliza seletivamente a citocina pró-inflamatória interleucina-17A (IL-17A). A IL-17A é uma citocina que existe naturalmente, está envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais e desempenha um papel fundamental na patogênese da espondilite anquilosante. Os níveis séricos de IL-17A total (IL-17A livre e ligada ao secuquinumabe) elevam-se dentro de 2 a 7 dias em pacientes tratados com o secuquinumabe em decorrência do clearance (depuração) reduzido de IL-17A ligada ao secuquinumabe, o que indica que o secuquinumabe captura de maneira seletiva a IL-17A livre.

Tipo: medicamento biológico (anticorpo IgG1 totalmente humano)

Nome do princípio ativo: secuquinumabe (inibidor da interleucina 17-A - IL-17A)

Nome comercial: Cosentyx®

Formas farmacêuticas e apresentações: Pó liofilizado para solução injetável por via subcutânea (150 mg) em frasco ampola; seringa de vidro preenchida com 1 mL (150 mg/mL) para injeção por via subcutânea (embalagens com 1 ou 2 seringas); seringa de vidro preenchida com 1 mL (150 mg/mL) para injeção por via subcutânea com caneta aplicadora (embalagens com 1 ou 2 seringas e 1 ou 2 canetas aplicadoras).

Excipientes: trealose di-hidratada, histidina/cloridrato de histidina monoidratado, L-metionina, polissorbato 80, água para injetáveis.

Via de administração: subcutânea

Fabricante: Novartis Biociências S.A.®

Detentor do registro: Novartis Biociências S.A.®

Data da demanda: 02/03/2019

Registro na ANVISA: Sim (100681122). Validade: 12/2020

Indicação aprovada na ANVISA: tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional³

Indicação proposta pelo demandante: tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos que não tenham respondido adequadamente, segundo preconiza Protocolo Clínico de tratamento da doença elaborado pelo Ministério da Saúde, à terapia convencional com AINE na forma axial ou com AINE, seguido por sulfassalazina ou metotrexato na forma periférica, de forma intercambiável com medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNFs.

³ Informações constantes na bula do produto submetida pelo fabricante. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351101731201491/?substancia=25708>. Acesso em maio de 2019.



Posologia e forma de administração: 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.

Patente: segundo o demandante as proteções patentárias da tecnologia no Brasil e respectivas validades são as seguintes: (1) composto (secuquinumabe), composição farmacêutica, processo, uso e método de tratamento. PI0513078-6. Validade 04/08/2025. Status: anuência prévia concedida em março/2018. Encontra-se atualmente no INPI para análise de mérito. (2) Anticorpo de IL-17, para uso no tratamento de artrite reumatoide e formulação BR112013011176-3. Validade 04/11/2031. Status: aguardando anuência prévia da ANVISA. (3) Anticorpo de IL-17, para uso no tratamento de psoríase e formulação BR112013008501-0. Validade 07/10/2031. Status: aguardando anuência prévia da ANVISA.

Tempo de tratamento: O tempo de tratamento não é pré-determinado, devendo o tratamento ser mantido enquanto houver benefício clínico⁴.

Contraindicações e precauções: Reações graves de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Reações comuns (> 1% e < 10%): Infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, rinite e faringite, herpes oral, rinorreia, diarreia, urticária

Reações raras (> 0,01% e < 0,1%): Sinusite, amigdalite, candidíase oral, *Tinea Pedis*, neutropenia, conjuntivite.

Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida): Candidíase cutânea e de mucosa. Ao longo de todo o período de tratamento em estudos clínicos (no total, 3.430 pacientes tratados por até 52 semanas em relação à maioria dos pacientes), foram relatadas infecções em 47,5% dos pacientes tratados com secuquinumabe (0,9 por paciente/ano de acompanhamento). Infecções graves foram relatadas em 1,2% dos pacientes tratados nos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Menos de 1% dos pacientes tratados desenvolveu anticorpos contra o secuquinumabe em até 52 semanas de tratamento. Cerca de metade dos anticorpos antimedicação emergentes do tratamento foram neutralizantes, porém isso não foi associado à perda de eficácia ou anormalidades farmacocinéticas.

⁴ PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018. Disponível em http://Conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-n-25_ANEXO-RETIFICADO-002-dosagem-retificada-003.31.01.19.pdf. Acesso em maio de 2019



Quadro 1 – Preço proposto para incorporação

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação	Preço Fábrica (PF com ICMS 18%). Não há incidência de CAP ou isenção de ICMS (06/09/19)	Preço praticado em compras públicas para secuquinumabe, concentração 150 mg/ml, forma farmacêutica solução injetável, adicional com caneta aplicadora (registro do menor preço encontrado no Banco de Preços em Saúde). Acesso em junho de 2019.
Seringa de vidro preenchida com 1 mL (150 mg/mL) para injeção por via subcutânea com uma caneta aplicadora	R\$ 634,00	R\$ 3.363,75	R\$ 634,00

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandantes: Novartis Biociências S.A.*

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Novartis Biociências S.A.* sobre eficácia, segurança, custo-efetividade, impacto orçamentário e outros aspectos relacionados ao tratamento de espondiloartrite axial não radiográfica e espondilite anquilosante com secuquinumabe após a falha com anti-inflamatórios não esteroidais ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos visando a avaliar uma possível modificação na conduta atualmente preconizada pelo Ministério da Saúde no Protocolo Clínico da doença.

5.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A empresa apresentou as evidências científicas na forma de parecer técnico-científico elaborado segundo orientação metodológica constante em manual do Ministério da Saúde. Utilizou-se a estratégia PICO para definir os elementos que comporiam a pergunta de pesquisa (**Tabela 1**). Dessa forma, formulou-se a seguinte pergunta para orientar uma busca estruturada na literatura: “*Secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da espondilite*



anquilosante ativa? “. Indicou assim o problema de saúde ao qual se aplica, população de interesse e a tecnologia em avaliação, não definindo comparadores ou desfechos relevantes em saúde. Define também os tipos de estudos elegíveis para inclusão no parecer, metanálises, revisões sistemáticas e estudos clínicos randomizados. Entretanto, cria uma seção separada no parecer para discutir, de forma complementar, resumos de eventos científicos recuperados na busca.

Tabela 1 – Descrição dos parâmetros utilizados pelo demandante para construção da pergunta de pesquisa

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

Fonte: processo 25000.047642/2019-11

Foram realizadas duas buscas em períodos diferentes, a primeira até 07/07/2016 e a segunda entre 01/01/2016 até 23/01/2019. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e *Trip database*®. Segundo o demandante, foram também conduzidas buscas nos sítios eletrônicos de agências de avaliação de tecnologias e, de forma complementar, buscas no Google®.

Foram elaboradas e apresentadas estratégias de busca para cada base de dados consultada utilizando vocabulário controlado de tesouros e vocábulos livres (**Quadro 3**). As estratégias apresentadas estão adequadas à pergunta de pesquisa elaborada, utilizando-se filtros para revisões sistemáticas, metanálises e estudos controlados randomizados. Não se utiliza limite de idioma como critério de inclusão de estudos no parecer.



Quadro 2 – Estratégias de busca utilizadas pelo demandante para cada base de dados

MEDLINE via Pubmed*	
Linha da patologia	("spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR "Spondyloarthritis Ankylopoietica" OR "Ankylosing Spondylarthritis" OR "Ankylosing Spondylarthritis" OR "Ankylosing Spondylitis" OR "Spondylarthritis Ankylopoietica" OR "Bechterew Disease" OR "Bechterew's Disease" OR "Bechterew Disease" OR "Marie-Struempell Disease" OR "Marie Struempell Disease" OR "Rheumatoid Spondylitis" OR "Spondylitis Ankylopoietica" OR "Ankylosing Spondyloarthritis" OR "Ankylosing Spondyloarthritis") AND
Linha da intervenção	("secukinumab" [Supplementary Concept] OR "secukinumab") AND
Filtro para as RS	[search][!isb] OR [review][!isb] OR meta-analysis[!isb] OR meta-analysis[!isb] OR meta-analysis[!isb]
Filtro para ECRs	[randomized controlled trial][!isb] OR [controlled clinical trial][!isb] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ["random allocation"][Mesh] OR ["double-blind method"][Mesh] OR ["single-blind method"][Mesh] OR ["clinical trial"][!isb] OR ["clinical trials as topic"][Mesh] OR ["Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ["clinical trial"][!isb] OR ["single"][!isb] OR ["double"][!isb] OR ["triple"][!isb] OR ["triple"][!isb] AND (mask[!isb] OR blind[!isb]) OR ("placebos"[Mesh] OR placebo[!isb] OR random[!isb] OR ["research design"][!isb] OR ["comparative study"][!isb] OR ["evaluation studies as topic"][Mesh] OR ["evaluation studies"][!isb] OR ["Drug Evaluation"[Mesh] OR ["follow-up studies"[Mesh] OR ["prospective studies"[Mesh] OR ["multicenter study"][!isb] OR control[!isb] OR prospective[!isb] OR volunteer[!isb] NCI ("animal"[Mesh] NOT ("humans"[Mesh]))
EMBASE	
Linha da patologia	'ankylosing spondylitis'/exp
Linha da intervenção	'secukinumab'/exp OR 'secukinumab'/exp
Filtro para as RS	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp
Filtro para ECRs	'clinical trial'/exp
COCHRANE**	
Linha de Intervenção	secukinumab
LILACS***	
Linha da Patologia	("Espondilite Anquilosante" or "Spondylitis, Ankylosing" or "Espondilite Anquilosante" or "Doença de Bechterew" or "Doença de Marie-Struempell" or "Spondilite Reumatoide" or "Espondilite Anquilosante" or mh:CO5.116.900.853.625.800.850 or mh:CO5.550.069.680 or mh:CO5.550.114.805.800.850)
Linha de Intervenção	("secukinumab" or "secukinumabe")
TRIP BASE*	
Linha da Patologia	("Spondylitis, Ankylosing" OR "Spondyloarthritis Ankylopoietica" OR "Ankylosing Spondylarthritis" OR "Ankylosing Spondylarthritis" OR "Ankylosing Spondylitis" OR "Spondylarthritis Ankylopoietica" OR "Bechterew Disease" OR "Bechterew's Disease" OR "Bechterew Disease" OR "Marie-Struempell Disease" OR "Marie-Struempell Disease" OR "Rheumatoid Spondylitis" OR "Spondylitis Ankylopoietica" OR "Ankylosing Spondyloarthritis" OR "Ankylosing Spondyloarthritis")
Linha de Intervenção	(secukinumab)
Google Acadêmico	
Linha de busca	secukinumab ankylosing spondylitis

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

Fonte: processo 25000.047642/2019-11

Foram declarados os seguintes **critérios de inclusão** utilizados na seleção dos estudos incluídos no PTC: estudos em que se avalie eficácia e/ou segurança de secuquinumabe no tratamento da espondilite anquilosante do tipo metanálise, revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado; inclusão de pacientes adultos com diagnóstico de espondilite anquilosante ativa; publicações que avaliem a eficácia e segurança de secuquinumabe; publicações que contenham informação suficiente para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia. Os **critérios de exclusão** utilizados foram os seguintes: revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos e estudos observacionais e estudos publicados como resumos em anais de eventos científicos. O processo de seleção de estudos foi registrado na forma de fluxogramas para ambas as buscas (**Figuras 1 e 2**). Para a primeira busca foram recuperados 205 estudos dos quais 4 foram selecionados para leitura integral e, por fim, 1 selecionado para inclusão no PTC. Depois foram incluídos mais duas publicações provenientes de buscas em sítios eletrônicos de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e no Google® acadêmico. Para a segunda busca foram recuperados 234 estudos dos quais 13 para leitura na íntegra e 8 selecionados para inclusão no parecer. Dessa forma, o demandante incluiu ao total 11 estudos no parecer. Os estudos foram avaliados em relação à qualidade e rigor metodológico segundo metodologia elaborada pelo grupo SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* conforme Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos.

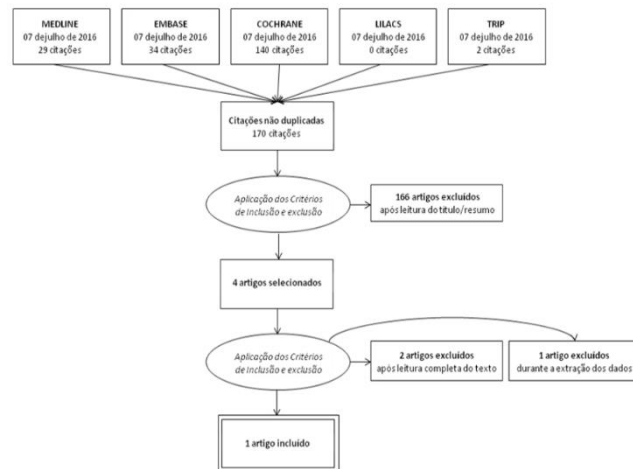


Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos elaborado pelo demandante (primeira busca).

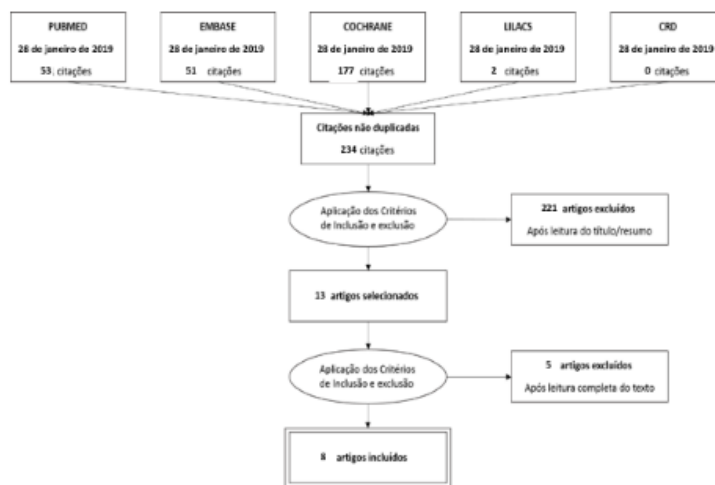


Figura 2 – Fluxograma de seleção de estudos elaborado pelo demandante (segunda busca).



Entre os 11 documentos incluídos pelo demandante no parecer está uma publicação com dois estudos clínicos controlados randomizados (BAETEN *et al.*, 2015); uma publicação com análise de subgrupos do estudo do grupo de Baeten (SIEPER *et al.*, 2016); duas metanálises em rede, sendo uma publicada em relatório da agência inglesa *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (BAETEN *et al.*, 2016) (UNGPASERT *et al.*, 2017); estudo de comparação indireta entre dois biológicos (MAKSYMOWYCH *et al.*, 2018); 2 estudos controlados randomizados (KIVITZ *et al.*, 2018) (PAVELKA *et al.*, 2017); 4 estudos de seguimento de estudos controlados randomizados (BRAUN *et al.*, 2018) (BARALIAKOS *et al.*, 2018) (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017); (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017-B).

5.2 Busca complementar realizada pela secretaria executiva da Conitec

A Secretaria Executiva da Conitec realizou nova busca com o intuito de atualizá-la e adequá-la à proposta pleiteada pelo demandante que é a de avaliar a possibilidade de modificação da conduta atualmente preconizada pelo Ministério da Saúde em relação ao tratamento de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica com biológicos reposicionando secuquinumabe, em paridade com medicamentos biológicos anti-TNF, para ser ofertado logo após a falha de anti-inflamatórios não esteroidais ou medicamentos modificadores da doença sintéticos e não somente após falha com um biológico anti-TNF. Pela nova busca recuperaram-se todos os estudos incluídos e avaliados pelo demandante além de outros cujos resultados serão apresentados em conjunto a seguir.

O objetivo da busca complementar foi também ampliar a população da pergunta de pesquisa para incluir indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica, que também é um grupo elegível para receber medicamentos biológicos, segundo preconiza o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para tratamento da doença vigente. Outro aspecto diferente foi que não houve restrição do tipo de estudo que poderia ser incluído. Dessa forma, parte-se da questão de pesquisa: *“O Ministério da Saúde deve alterar a conduta atual preconizada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de espondiloartrite axial não radiográfica e espondilite anquilosante com biológicos para também indicar o uso de secuquinumabe logo após falha com anti-inflamatórios não esteroidais ou com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ao invés de mantê-lo com indicação somente após a falha de tratamento com medicamentos biológicos da classe dos anti-TNFs?”*

Considerando a pergunta de pesquisa, para a elaboração das estratégias de busca foram consultados os tesouros Mesh, Emtree e DeCS e também incluídos termos livres extraídos de revisões sistemáticas ou outros estudos indexados sobre o tema. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: Pubmed; Embase®; Cochrane e LILACS. Além disso foram conduzidas pesquisas nas bases Clinicaltrials, plataforma de registro de estudos clínicos internacional da Organização Mundial da Saúde, sítios eletrônicos de registros de reações adversas e alertas dos governos da Austrália, Reino Unido e Norte-Americano (FDA). Paralelamente foi conduzida busca somente na base pubmed direcionada a recuperar especificamente estudos observacionais em que se



avaliasse o efeito de tratamentos com medicamentos biológicos na progressão radiográfica da doença em indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica e espondilite anquilosante⁵.

As estratégias de busca, as bases nas quais foram utilizadas, as datas nas quais foram conduzidas e os documentos recuperados são apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Bases e estratégias utilizadas nas buscas conduzidas pela Secretaria Executiva da Conitec

Base	Estratégia de busca	Data da pesquisa e filtros	Documentos recuperados
Pubmed	("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "ankylosing spondylitis" or "spondylarthropathies" or "ankylos*" or "spondyl*" or ankylo* spondyl* or "bekhterev" or "bechterew" or bechtere* or "marie struempell*" or "marie-struempell disease*" or "rheumatoid spondylitis" or "spondylarthritis ankylopoietica" or "Spinal Ankylosis" or "Vertebral Ankylosis" or "axial spondyloarthritis" or "Peripheral spondyloarthritis") and ("secukinumab" [Supplementary Concept] or "secukinumab" or "sécukinumab" or cosentyx or AIN457 or AIN-457 or AIN 457 or DLG4EML025)	12/04/2019. Sem filtros	115
Embase	('ankylosing spondylitis'/exp OR 'spondylitis'/exp OR 'spondylarthritis'/exp OR 'peripheral spondyloarthritis'/exp OR spondyloarthropathy OR 'bechtere* disease*' OR bekhtere* OR bechtere* OR 'marie-struempell disease*' OR 'marie-struempell' OR 'rheumatoid spondylitis' OR 'spondylarthritis ankylopoietica' OR 'ankylo* spondyl*' OR 'spin* ankylosis' OR 'vertebral ankylosis') AND ('secukinumab'/exp OR 'secukinumab' OR sécukinumab OR cosentyx OR ain457 OR 'ain-457' OR dlG4eml025)	12/04/2019. Sem filtros	576
Cochrane	"ankylosing spondylitis" and secukinumab	12/04/2019. Busca em todo o texto. Somente revisões sistemáticas.	2
Cochrane	"ankylosing spondylitis" or spondylarthropathies	12/04/2019. Busca em todo o texto. Somente revisões sistemáticas.	55
LILACS	(Spondylitis, Ankylosing or Espondilite Anquilosante or Espondilite Anquilosante or Doença de Bechterew or Doença de Marie-Struempell or Espondilite Reumatoide or Espondilartrite Anquilopoiética or Spondylarthropathies or Espondiloartropatias or Espondiloartropatias or Espondiloartropatia or Spondylitis or Espondilitis or Espondilite) and (secukinumab or secuquinumabe or sécukinumab or cosentyx or ain45)	15/04/2019. Sem filtros	2

Os critérios utilizados para a seleção dos estudos foram: **(1)** estudos em que se incluíssem indivíduos com espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não-radiográfica ativa apesar de tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos; **(2)** estudos em que se avaliassem o efeito ou a segurança de tratamentos com medicamentos biológicos anti-TNF ou anti-IL-17 em desfechos clínicos relevantes para a

⁵ Os termos utilizados foram "radiographic progression" and ("ankylosing spondylitis" or "non radiographic spondyloarthritis"). A busca foi conduzida em maio de 2019 e retornou 184 documentos dos quais selecionaram-se sete para inclusão no parecer.



doença. Os documentos foram selecionados de acordo com esses critérios e o processo foi registrado em fluxograma de seleção (**Figura 3**).

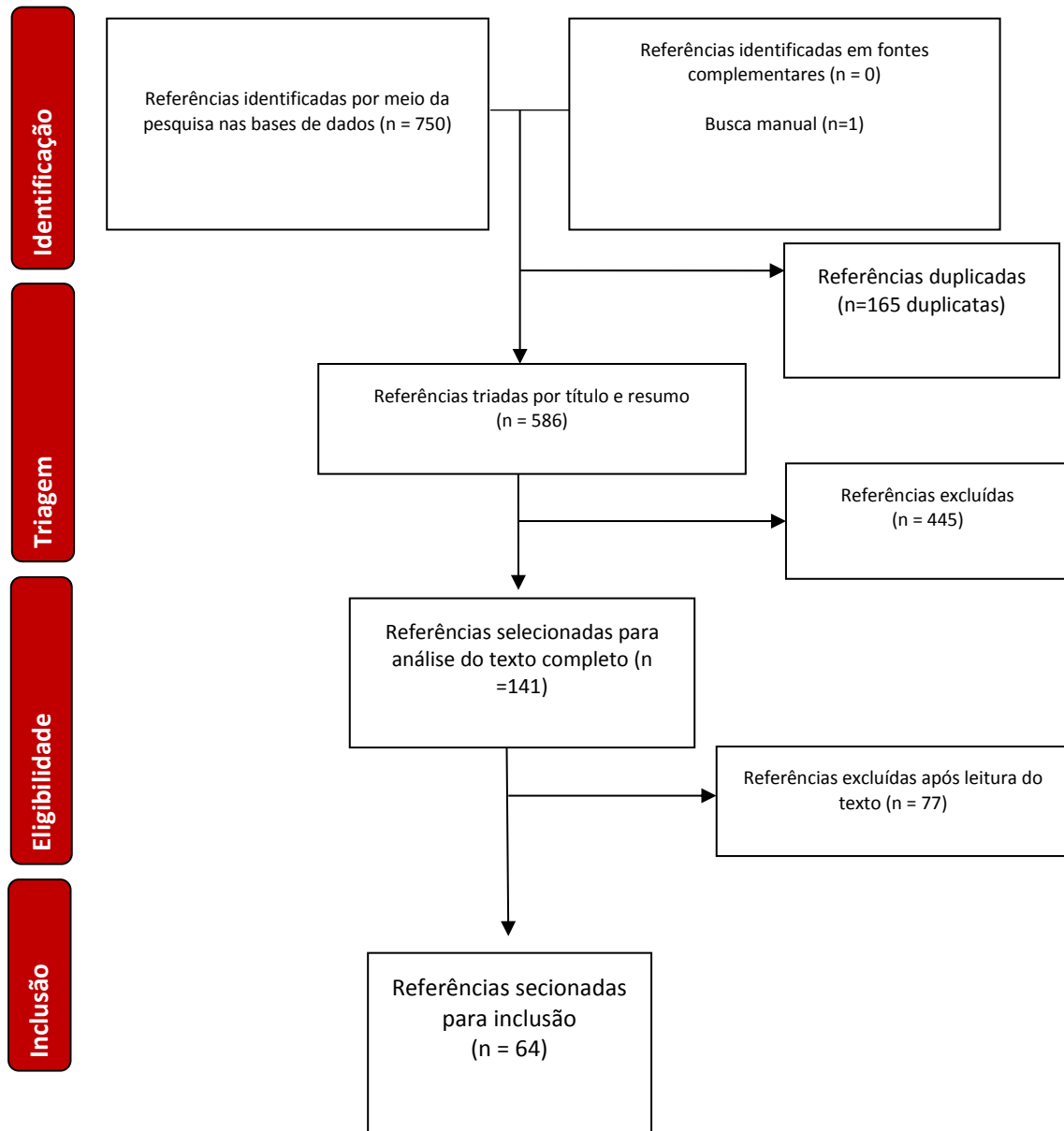


Figura 3 – Fluxograma de seleção de estudos

Entre os estudos avaliados foram selecionadas 64 publicações para inclusão na análise, os quais foram sistematizados, quando possível, por desfecho e apresentados a seguir. Foram ainda incluídas sete publicações referentes ao efeito de tratamentos com medicamentos biológicos



na progressão radiográfica da doença, totalizando 71 publicações incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos controlados randomizados foi conduzida pela utilização da ferramenta da colaboração Cochrane (**ANEXO 1**). A qualidade de revisões sistemáticas incluídas foi avaliada, quando possível, segundo a ferramenta AMSTAR (**ANEXO 2**).



EVIDÊNCIA DO USO DE SECUQUINUMABE E MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ANTI-TNF EM TRATAMENTO DE ESPONDILOATRITE AXIAL NÃO RADIOGRÁFICA, ESPONDILITE ANQUILOSANTE E ESPONDILOATRITE PERIFÉRICA

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS POR DESFECHO

Não foram recuperados estudos controlados randomizados em que se comparassem diretamente medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF com secuquinumabe. Os estudos controlados randomizados de comparação direta envolvendo secuquinumabe são estudos contra placebo e serão descritos a seguir. Não foram recuperados estudos em que se avaliasse o efeito de tratamentos com secuquinumabe em indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica, restringindo-se os estudos com esse medicamento a adultos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque).

1. Desfecho: proporções de indivíduos que atingem o critério ASAS 20 nas semanas 12 a 16 após o início do tratamento e em estudos de seguimento de 1, 2, 3 e 4 anos

O critério ASAS20 é composto por ao menos 20% de melhora após o tratamento, com melhora absoluta de ao menos uma unidade (escala de 0 a 10) em ao menos três dos seguintes domínios, sem deterioração na condição inicial: avaliação global do paciente⁶, dor em coluna, função (BASFI⁷) e rigidez matinal (questões 5 e 6 do BASDAI⁸).

Estudos de comparação direta

Secuquinumabe em relação a placebo

MEASURE 1 é um estudo multicêntrico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com duração de 16 semanas, com previsão de análise exploratória após 1 ano (**ANEXO 3**), com baixo risco de viés (**ANEXO 1**). Os participantes eram adultos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) ativa e grave apesar do uso de anti-inflamatórios não esteroidais ou um curso de tratamento com medicamento biológico anti-TNF. Esses indivíduos (n=371) foram distribuídos em três grupos para receber, em dois deles, doses de secuquinumabe de 75 ou 150 mg por via subcutânea a cada 4 semanas após 3 doses de ataque por via intravenosa a cada duas semanas (10 mg/Kg). O terceiro grupo recebeu placebo até a 16ª semana, no mesmo esquema de administração. Após 16 semanas de tratamento 61% dos participantes que receberam dose de 150 mg e 60% dos que receberam 75 mg atingiram o

⁶ A avaliação global do paciente faz-se por meio do questionamento ao paciente a respeito do grau de atividade da doença. Os escores variam de 0, para não ativa a 10, para muito ativa.

⁷ BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) é um escore que mede a funcionalidade dos pacientes e será descrito em detalhes ao decorrer desse parecer.

⁸ BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) é um escore que mede a atividade da doença considerando fadiga, dor axial inflamatória, o componente periférico e a intensidade e duração da rigidez matinal. Será descrito em detalhes ao decorrer desse parecer.



escore ASAS 20, desfecho primário, em comparação a 29% no grupo que recebeu placebo ($P < 0,001$ para ambas as comparações com placebo). Um ano após o início do estudo 86% dos participantes da fase inicial permaneceram, mantendo-se entre eles porcentagens similares dos que atingiram ASAS 20 na 16ª semana em grupos que receberam doses de 75 ou 150 mg (63% e 62%, respectivamente) (BAETEN *et al.*, 2015).

Após dois anos de seguimento em fase exploratória, a porcentagem de participantes do estudo MEASURE 1 tratada com secuquinumabe 150 mg desde o início do estudo ou a partir das semanas 16 ou 24 que atingiu ASAS 20 foi de 73,7%. Em análise do subgrupo de participantes que nunca haviam utilizado medicamentos biológicos, a porcentagem de resposta para o escore ASAS 20 foi de 85,5% (dose de 150 mg) (BRAUN *et al.*, 2017). Após três anos de seguimento as proporções de participantes que atingem ASAS 20 em relação à linha de base são de 79,5% e 75%, para os grupos que receberam doses de 150 e 75 mg, respectivamente (BARALIAKOS *et al.*, 2018). Em quatro anos de tratamento, 187 indivíduos faziam parte do estudo de seguimento, dos quais 87 permaneciam em doses de 150 mg e 25 foram transferidos de esquemas de 75 mg para 150 mg. Entre esses indivíduos as porcentagens em ASAS 20 variaram entre 76,4% a 80,0%. Naqueles que permaneceram em esquemas de 75 mg a taxa de resposta foi de 71,0% (BRAUN *et al.*, 2018).

MEASURE 2 é um estudo multicêntrico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com duração de 16 semanas, com previsão de análise exploratória após 1 ano e de duração de cinco anos (**ANEXO 3**). O estudo possui baixo risco de viés (**ANEXO 1**). Os participantes foram selecionados segundo os mesmos critérios utilizados em MEASURE 1, já descritos. Esses indivíduos ($n=219$) foram distribuídos em três grupos para receber, em dois deles, doses de secuquinumabe de 75 ou 150 mg por via subcutânea na linha de base e depois uma por semana por três semanas. A periodicidade do tratamento após a terceira semana muda para uma dose a cada 4 semanas. O terceiro grupo recebeu placebo, no mesmo esquema de administração. Após 16 semanas de tratamento, somente o grupo que recebeu dose de 150 mg atinge proporção de participantes em ASAS 20, desfecho primário, estatisticamente diferente e maior que a atingida pelo grupo que recebeu placebo (61% para 150 mg e 41% para 75 mg, $p < 0,001$ e $p = 0,10$, respectivamente). Após um ano, com 83% de participantes remanescentes, essas proporções aumentam para 63% e 53%, respectivamente (BAETEN *et al.*, 2015).

Dois anos após o início do estudo 71,5% dos participantes, independentemente da dose recebida (150 ou 75 mg) atingiram o escore ASAS 20 (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017). Após três anos de seguimento de participantes do estudo MEASURE 2, as proporções que se mantiveram em ASAS20 foram de 70,1% e 54,3%, para grupos que receberam doses de 150 e 75 mg, respectivamente (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017-B). Em quatro anos, a proporção reportada de indivíduos em ASAS20 que receberam doses de 150 mg foi de 73,3%, com respostas pouco menores em subgrupos com falha prévia a biológicos (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2018).

De forma mais específica, 41,2% dos indivíduos tratados com doses de 150 mg por via subcutânea sem dose de ataque que não responderam na 16ª semana permaneceram não responsivos após dois anos de análise, enquanto proporção semelhante evolui para ASAS40 e



cerca de 17% evoluíram para ASAS20, nesse período. A perda de resposta ocorreu em 11% dos que atingiram ASAS20 na 16ª semana, mas a maioria evoluiu para ASAS40 após dois anos (59%) (BARALIAKOS *et al.*, 2016).

Em análise de subgrupos pré-especificada do estudo MEASURE 2 as proporções de participantes em tratamento com secuquinumabe 150 mg por 16 semanas que atingem ASAS20 é maior e estatisticamente diferente das proporções dos grupos que receberam placebo tanto em subgrupos constituídos por indivíduos nunca tratados com biológicos quanto naqueles compostos por indivíduos falhos de um tratamento prévio com medicamento biológico anti-TNF (68,2% vs. 31,1% e 50,0% vs. 24,1%, $p < 0,0001$ e $p < 0,05$, respectivamente). De maneira geral, as respostas foram maiores nos grupos que nunca haviam recebido tratamentos com biológicos (68,2% vs. 50%, sem comparação por teste estatístico) (DEODHAR *et al.*, 2016) (SIEPER *et al.*, 2017).

As proporções de indivíduos em 16 semanas que atingem ASAS20 são estatisticamente diferentes dos grupos placebo em MEASURE 1 e 2, quando se avaliam, em análise *post hoc*, subgrupos com níveis séricos de proteína C reativa normais ou elevados na linha de base. Proporções bastante semelhantes são registradas após 3 anos de seguimento. Observa-se, entretanto, que as proporções que atingem esse desfecho são maiores em subgrupos com níveis mais elevados desse marcador inflamatório na linha de base em ambos os estudos (BRAUN *et al.*, 2017).

Em análise de subgrupo *post hoc* com participantes dos estudos MEASURE 1 e 2 de origem asiática, observa-se, pela análise dos dados agregados, que 69,9% dos participantes atingiram o escore ASAS20 após tratamento de 16 semanas, resultado estatisticamente significativo em relação ao grupo que recebeu placebo (26,1%). Após 52 semanas de tratamento a proporção de indivíduos que atingiram ASAS20 foi de 63% (WEI *et al.*, 2017).

Em estudo multicêntrico, aberto, de braço único conduzido no Japão (MEASURE 2-J), indivíduos adultos ($n=30$) com espondilite anquilosante ativa e grave (BASDAI ≥ 4 e escore VAS para dor ≥ 4), apesar do uso de anti-inflamatórios não esteroidais ou até um medicamento biológico anti-TNF, foram tratados por 52 semanas com secuquinumabe na dose de 150 mg por via subcutânea (1 dose na linha de base e nas semanas 1, 2, 3 e 4 e depois a cada 4 semanas). Nas semanas 16 e 24, a proporção de indivíduos que atingiram ASAS 20 foi de 70% (KISHIMOTO *et al.*, 2019).

Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (injetável e subcutâneo) (MEASURE 3) avaliou-se a eficácia relativa de tratamentos com secuquinumabe nas doses de 150 mg e 300 mg por via subcutânea em relação à administração de placebo por 16 semanas. Os tratamentos com a forma subcutânea foram precedidos por doses de ataque por via intravenosa (10 mg/Kg) na linha de base e nas semanas 2 e 4. Participaram 226 indivíduos com doença grave e ativa, alguns deles falhos a tratamentos prévios com medicamentos biológicos. As proporções de indivíduos que atingiram o desfecho primário ASAS 20 foi maior, com significância estatística, em relação aos resultados obtidos para o grupo placebo (60,5%, para 300 mg; $p < 0,01$; 58,1% para 150 mg; $p < 0,05$ e 36,8% para placebo). Essas proporções foram



menores em subgrupos que haviam utilizado medicamentos biológicos anteriormente, mas permaneceram significativamente maiores que placebo para ambos os esquemas de tratamento. As proporções de indivíduos em ASAS 20 após 52 semanas, após quebra da randomização na 16ª semana, foram de 68,4% e 53,9%, para os grupos que receberam 300 mg e 150 mg, respectivamente. O estudo possui risco de viés incerto (**ANEXO 1**) (PAVELKA *et al.*, 2017). Após dois anos de tratamento as proporções em ASAS 20 foram de 72,1% e 73,6%, para grupos que receberam doses de 300 mg e 150 mg, respectivamente. Em subgrupos que não haviam utilizado medicamento biológicos as respostas foram similares para ambos esquemas de tratamento (78,4% e 80,4%, grupos 300 mg e 150 mg, respectivamente), entretanto, em grupos com histórico de falha prévia a anti-TNF, as respostas se mantiveram altas somente no grupo que recebeu 300 mg (84,6% vs. 54,5%) (PAVELKA *et al.*, 2017-B). Em três anos de seguimento, com retenção de 80% dos participantes, as proporções registradas em ASAS 20 foram de 75,0% e 68,2% para grupos que receberam doses de 300 mg ou 150 mg, sem diferenças marcantes entre subgrupos de indivíduos falhos de tratamento ou não tratados anteriormente (KIVITZ *et al.*, 2018).

Em outro estudo controlado randomizado (MEASURE 4), 350 indivíduos foram aleatoriamente distribuídos em três grupos para receber secuquinumabe 150 mg por via subcutânea com ou sem dose de ataque ou placebo. O estudo foi dividido em duas fases, a primeira randomizada durou 16 semanas e a segunda, com quebra de randomização e migração de indivíduos do grupo placebo para o tratamento ativo, com duração de dois anos. Os participantes foram incluídos se apresentassem doença ativa e grave, apesar de tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais e, em parcela deles, medicamentos biológicos anti-TNF. O desfecho primário foi a proporção de participantes que atinge o critério ASAS 20 em 16 semanas de tratamento. Após 16 semanas de tratamento, as proporções de participantes nos grupos que atingiram o escore ASAS 20 foram de 60,5% (IC 95% 50,9 a 69,4), no grupo que recebeu dose de ataque; 65,5% (55,7 a 74,1), no grupo que não recebeu a dose de ataque e de 49,1% (49,1 a 58,7)⁹ para o grupo que recebeu placebo, sem diferenças estatísticas entre os três grupos ($p=0,057$ para grupo de ataque em relação a placebo e $p=0,054$ para grupo que não recebeu dose de ataque em relação a placebo). As respostas foram similares entre subgrupos de indivíduos nunca tratados com biológicos (60 a 62,4%, com e sem dose de ataque, respectivamente) e falhos de tratamento prévio com biológicos anti-TNF (58,1 a 59,4%, com e sem dose de ataque, respectivamente), ainda sem diferença estatística em relação ao grupo placebo. Nas semanas 52 e 104 as proporções de participantes que atingem ASAS 20 são respectivamente de 73,6 e 74% (com e sem dose de ataque) e de 74 e 81,8% (com e sem dose de ataque). O estudo possui risco de viés entre baixo e incerto (**ANEXO 1**) (KIVITZ *et al.*, 2018-B).

⁹ Dados obtidos da base *clinicaltrials.gov*. Inclui todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do medicamento.



Estudos de comparação indireta entre medicamentos biológicos

Em metanálise de rede publicada pelo grupo de Chen e colaboradores (2016) com 14 estudos controlados randomizados, incluindo, de forma individualizada, comparações diretas entre placebo e os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe e tocilizumabe em um total de 2.672 indivíduos com espondilite anquilosante ativa (critérios de Nova Iorque), identificou-se que, em relação a placebo, o uso de todos os medicamentos, exceto tocilizumabe e secuquinumabe, foi relacionado a maiores proporções de pacientes atingindo os critérios ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6, ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Para os desfechos ASAS 40 e ASAS remissão parcial somente o uso de adalimumabe foi considerado superior a placebo (OR 5,89, ICr 95% 1,17–31,12 e OR 8,00, ICr 95% 1,65–42,19, respectivamente). Para ASAS 5/6 somente infliximabe 3 mg foi considerado superior a placebo (OR 60,93, ICr 1,79–3.930,24). Em relação aos resultados de comparação indireta entre todos os tratamentos incluídos na metanálise em rede para o desfecho ASAS 20 somente infliximabe 5 mg foi superior a tocilizumabe (OR 4,81 ICr 95% 1,43–17,04). Em relação a esse desfecho, não se identificaram outros casos de superioridade entre os tratamentos. Da mesma forma, para os outros desfechos, não se identificou superioridade entre os tratamentos incluídos na metanálise em rede. A probabilidade de ser o melhor tratamento foi mais alta para infliximabe 5 mg, quando se avaliou ASAS 20, ficando secuquinumabe em segundo lugar. Os estudos de comparação direta de forma individualizada apresentaram baixo risco de viés, com algumas exceções, enquanto a qualidade da evidência indireta foi classificada como baixa ou muito baixa devido, principalmente, à imprecisão.

Chen e colaboradores (2016-B), em outra metanálise em rede, também não identificaram diferenças estatisticamente significativas entre os efeitos de tratamentos com adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, Ct-p13 (infliximabe bioequivalente) e secuquinumabe nos desfechos ASAS 20 e ASAS 40 em pacientes com espondilite anquilosante (n=1.550). Os medicamentos com maior probabilidade de compor tratamentos em que se atinjam maiores respostas nos escores ASAS 20 e 40 foram infliximabe e seu bioequivalente, respectivamente.

Em outro estudo de comparação indireta, incluíram-se para análise estudos controlados randomizados em que se comparavam, por períodos entre 12 e 30 semanas, medicamentos biológicos e placebo em indivíduos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) ativa. Foi conduzida revisão sistemática da literatura até janeiro de 2017, incluindo-se ao final do processo 18 estudos para extração de dados e comparação. Os dados de eficácia (ASAS 20) provenientes de estudos com medicamentos anti-TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe) e de estudos com secuquinumabe foram metanalisados separadamente (modelo de efeitos variáveis, $I^2=0$ para ambas as metanálises). Os efeitos sumários, expressos como razão de chances, foram utilizados em estudo de comparação indireta. Um estudo com certolizumabe também foi utilizado. Em relação ao desfecho ASAS 20 não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre o efeito sumário dos anti-TNF e de secuquinumabe (OR 1,25, IC 95% 0,78 a 2,01; $p=0,35$) ou entre secuquinumabe e certolizumabe (OR 1,47, IC 95%



0,63 a 3,43; $p=0,37$). Os estudos incluídos foram considerados de boa qualidade, com baixo a incerto risco de viés (UNGPRASERT; ERWIN; KOSTER, 2017).

Em revisão sistemática com metanálise em rede incluíram-se 15 estudos controlados randomizados, sendo 14 contra placebo e 1 de comparação direta entre etanercepte e infliximabe. Nos estudos incluíam-se participantes com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) ativa, falhos de tratamentos prévios com AINEs, que receberam tratamentos com diferentes medicamentos biológicos por 12 a 16. O esquema de tratamento associado a maior probabilidade de se atingir ASAS20 (71,7%; ICr 95% 59,5–82,0%) e com o menor NNT 2,3 (ICr 95% 1,9–3,1) foi com infliximabe, seguido por adalimumabe (ASAS20, 63,6%; NNT 2,8), etanercepte (ASAS20, 62,0%; NNT 2,9), secuquinumabe (ASAS20, 60,3%; NNT 4,0), golimumabe (ASAS20, 60,2%; NNT 3,1) e certolizumabe pegol (ASAS20, 50,5%; NNT 4,4). Quando se avalia ASAS 40 o tratamento associado a maior probabilidade de se atingir esse escore é com infliximabe (51,5% ICr 95% 33,4–70,0%), com o NNT mais baixo de 2,6 (ICr 95% 1,8–4,9), seguido por adalimumabe (ASAS40, 49,2%; NNT 2,8), secuquinumabe (ASAS40, 42,4%; NNT 3,5), etanercepte (ASAS40, 41,4%; NNT 3,6), golimumabe (ASAS40, 38,6%; NNT, 4,0) e certolizumabe pegol (ASAS40, 34,8%; NNT 4,7) (BETTS *et al.*, 2016).

O grupo de Baeten e colaboradores (2016)¹⁰ realizou revisão sistemática com metanálise em rede para subgrupos de pacientes que não haviam se tratado anteriormente com biológicos e com grupos mistos de pacientes incluindo também os falhos de tratamentos prévios com biológicos. Em indivíduos nunca tratados com biológicos as proporções que atingiram ASAS 20 em até 52 semanas foram similares em grupos tratados com secuquinumabe, adalimumabe, etanercepte 50 mg, golimumabe 50/100 mg e infliximabe. Para o escore BASDAI infliximabe foi mais eficaz que todos os outros tratamentos, em termos de magnitude de redução da atividade da doença em relação à linha de base. No grupo misto o resultado da análise aponta para uma similaridade entre secuquinumabe, adalimumabe, certolizumabe pegol 200/400 mg, etanercepte e golimumabe quando se avalia ASAS 20. Da mesma forma, quando se avalia ASAS 40, conclui-se pela similaridade, incluindo, para esse desfecho, também infliximabe. Em relação ao desfecho BASDAI, o tratamento com secuquinumabe demonstrou superioridade estatisticamente significativa em relação a adalimumabe, certolizumabe pegol e etanercepte. (BASDAI variação em relação à linha de base (–3,43; IC 95% –3,82 a –3,05).

Maksymowych e colaboradores (2016) em estudo de comparação indireta entre secuquinumabe e adalimumabe utilizaram método de ajuste para as características de linha de base (MAIC¹¹), partindo dos dados individuais de pacientes dos estudos MEASURE 1 e 2 em conjunto (braço que recebeu dose de 150 mg). Esses dados individuais foram ajustados em relação às características de linha de base dos indivíduos participantes do estudo ATLAS (adalimumabe), buscando um balanceamento entre as populações comparadas e diminuição de heterogeneidade. Agregou-se, dessa forma, indivíduos nos estudos MEASURE com maior propensão de pareamento com a população incluída no estudo ATLAS, ajustando-se

¹⁰ Metanálise em rede submetida pelo demandante no parecer.

¹¹ *Matching-adjusted indirect comparison*



principalmente para fatores como o uso prévio de medicamento biológico anti-TNF, idade, sexo, índice BASFI médio e nível de proteína reativa C. Esse pareamento diminuiu a população dos estudos MEASURE de 393 para 240 (grupos controle e placebo), mantendo-se apenas aqueles não tratados previamente com biológicos anti-TNF. Após o pareamento identificou-se que para os desfechos ASAS 20, 40, 5/6 e resposta parcial não houve diferença estatisticamente significativa entre os efeitos relativos dos tratamentos (medidos com OR ou RR) entre as semanas 8 e 12. A partir da semana 16 observa-se maior efeito relativo para o desfecho ASAS 20 com diferença estatística marginal favorecendo o grupo tratado com secuquinumabe 150 mg (OR 1,60 (IC 95% 1,01-2,54); $p=0,047$). Já na semana 24, identificaram-se efeitos relativos maiores com diferenças significativamente estatísticas para os desfechos ASAS 20 e 40 favorecendo os grupos que foram tratados com secuquinumabe 150 mg (OR 1,76 (IC 95% 1,11-2,79); $p=0,017$ e OR 1,79 (IC 95% 1,14-2,82); $p=0,012$, respectivamente). Importante registrar que os grupos placebo passaram a receber tratamento ativo a partir das semanas 12 e 16, para os estudos ATLAS e MEASURE, respectivamente, e na semana 12 os efeitos em ASAS 20 para os braços placebo desses estudos eram de 20,6% e 33,7%. Dessa forma, a partir desse ponto (semana 12) as análises não foram mais ajustadas pelos efeitos dos braços placebos, o que, pela quebra da randomização, traria um maior potencial de viés para resultados obtidos para pontos além da semana 12. Em relação às variáveis contínuas, o tratamento com adalimumabe, na semana 12, foi associado a maiores benefícios em desfechos como o índice BASFI (-2,8 vs. -1,0; $p<0,001$); BASDAI (-2,6 vs. -1,1; $p=0,024$) e BASMI (-0,6 vs. -0,3; $p=0,039$).

Em outro estudo de comparação indireta entre adalimumabe (40 mg) e secuquinumabe (150 mg) se utilizaram informações dos estudos MEASURE 1 e 2 e ATLAS, ambos randomizados e controlados por placebo. Método de ajuste e balanceamento das características dos pacientes na linha de base foi empregado para permitir a comparabilidade entre os estudos, como descrito anteriormente. As seguintes características foram pareadas: idade, peso, gênero, tempo de duração da doença, uso de metotrexato, sulfassalazina, positividade para HLA-B27, escore BASDAI e escore de dor. Em comparação com secuquinumabe ($n=197$) demonstrou-se eficácia similar a adalimumabe ($n=204$) quando se avaliaram os desfechos ASAS 20, ASAS 40 e ASAS 5/6. As diferenças médias entre as proporções de pacientes que atingem esses desfechos foram de 2,3% (IC 95% -12,8% a 17,5%; adalimumabe vs. secuquinumabe); -0,4% (IC 95% -14,1% a 13,4%) e de -3,1% (IC 95% -17,3% a 11,2%), para ASAS 20, ASAS 40 e ASAS 5/6, respectivamente. Os NNTs para que se atingisse uma resposta adicional foram também comparáveis entre tratamentos com adalimumabe e secuquinumabe: 2,9 vs. 3,1 para ASAS 20; 3,7 vs. 3,7 para ASAS 40 e 3,1 vs. 2,8 para ASAS 5/6 (BETTS *et al.*, 2016-B).

Utilizando a mesma metodologia, o grupo de Maksymowych (2017) publicou trabalho de comparação indireta entre tratamentos com secuquinumabe e golimumabe em adultos com espondilite anquilosante ativa (critérios de Nova Iorque) e sem uso prévio de medicamentos biológicos. Somente resultados obtidos para pontos anteriores à 16ª semana foram ajustados pelos efeitos obtidos dos braços que receberam placebo, havendo perda de randomização após esse ponto. Os estudos incluídos foram randomizados e controlados por placebo (MEASURE 1 e 2, para secuquinumabe e GO-RAISE para golimumabe). Os fatores ajustados foram o uso prévio



de medicamento biológico anti-TNF, duração da doença, idade, sexo, índice BASFI médio e nível de proteína reativa C. Não foram identificadas diferenças nos efeitos relativos dos medicamentos quando se avaliaram os desfechos ASAS 20 e 40 nas semanas 12/14 e 14/16 (ajustados pelo placebo). Na semana 24 observaram-se efeitos relativos maiores nos desfechos ASAS 20 e 40 para os grupos que utilizaram secuquinumabe, mas sem diferença estatisticamente significativa (OR 1,58 IC 95% 0,93–2,69/ p=0,089 e 1,58 IC 95% 0,94–2,64/ p=0,084, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os efeitos dos dois medicamentos no desfecho ASAS resposta parcial nas semanas 12/14/; 14/16 e 24.

Revisão sistemática

Em revisão sistemática de boa qualidade metodológica publicada pela Sociedade Internacional para Avaliação de Espondiloartrites (do inglês *Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS*) e Liga Europeia Contra o Reumatismo (do inglês *European League Against Rheumatism - EULAR*) foram incluídos estudos controlados randomizados e de extensão, além de estudos observacionais com mais de 50 participantes e grupo comparador dos quais se extraíram apenas desfechos de segurança. Nos estudos incluíram-se adultos diagnosticados com espondiloartrite axial não radiográfica (critérios ASAS) e radiográfica (espondilite anquilosante) (critérios de Nova Iorque modificados), com e sem comorbidades e em tratamento com qualquer medicamento biológico. Foram incluídos na revisão sistemática 90 publicações provenientes de 42 estudos clínicos originais com baixo risco de viés publicados até 2016. Na maioria dos estudos incluem-se indivíduos nunca tratados com medicamentos biológicos antes da entrada nos estudos. Em relação a indivíduos submetidos a tratamento com placebo, aqueles com a forma radiográfica da doença (EA) tratados com anti-TNFs apresentaram maior chance de atingir o critério ASAS 20. As proporções de participantes com a forma radiográfica da doença e em tratamento com etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol que atingiram o critério ASAS 20 variou entre 50 e 80% (NNT 2,0 a 4,3). Em indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica as chances de se atingir o critério ASAS 20 foi significativamente maior em relação a placebo. Nesse caso, a proporção de indivíduos em uso de etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol que atingiram ASAS 20 variou entre 51,6 e 65,2% (NNT 2,4 a 6,1) (SEPRIANO *et al.*, 2017).

O uso de secuquinumabe 150 mg em indivíduos com progressão radiográfica (espondilite anquilosante –critérios de Nova Iorque) falhos ou não de tratamento anterior com biológico anti-TNF foi associado a maiores chances de atingir o escore ASAS 20 em relação a placebo. As proporções de indivíduos que atingem o escore ASAS 20 foram de 61% em grupo de indivíduos que recebeu dose de ataque por infusão intravenosa (10 mg/Kg) e em grupo que recebeu tratamento na dose de 150 mg por via subcutânea durante todo o estudo (como já descrito em detalhes). Em análise de subgrupos a proporção de indivíduos que nunca havia recebido tratamentos com medicamentos biológicos que atinge o escore ASAS 20 é maior e de 68,3% em



relação aos falhos de tratamentos anteriores com biológicos anti-TNF (50%). **Não há estudos em que se avalie o efeito de tratamentos com secuquinumabe em indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica** (SEPRIANO *et al.*, 2017).

2. Desfecho: proporção de pacientes que atingem os critérios ASAS 40, ASAS 5/6 e ASAS remissão parcial nas semanas 12 a 16 após o início do tratamento e em estudos de seguimento de 1, 2, 3 e 4 anos

O critério ASAS40 é composto por ao menos 40% de melhora após o tratamento, com melhora absoluta de ao menos uma unidade (escala de 0 a 10) em ao menos três dos seguintes domínios, sem deterioração na condição inicial: avaliação global do paciente¹², dor em coluna, função (BASFI¹³) e rigidez matinal (questões 5 e 6 do BASDAI¹⁴). O critério ASAS5/6 inclui os 4 domínios do ASAS20, além de mobilidade da coluna vertebral (BASMI) e reagentes de fase aguda (PCR). Uma resposta ASAS5 / 6 é definida como uma melhora de pelo menos 20% e uma melhora de pelo menos uma unidade em, pelo menos, cinco dos seis domínios, sem agravamento do domínio restante. Uma resposta considerada como remissão parcial (ASAS remissão parcial) é definida como valores menores que 2 em todos os quatro domínios do critério ASAS20.

Estudos de comparação direta

Secuquinumabe em relação a placebo

As proporções dos participantes do estudo MEASURE 1 que atingiram os escores ASAS40, ASAS 5/6 e ASAS remissão parcial (desfechos secundários) em 16 semanas para grupos que receberam doses de 150 ou 75 mg foram de 42% e 33%; 49% e 45% e 15% e 16%, respectivamente. Essas proporções são estatisticamente diferentes das registradas para o grupo que recebeu placebo ($p < 0,001$ para ASAS 40 e ASAS 5/6 e $p < 0,01$ para ASAS remissão parcial). Um ano após a primeira avaliação essas proporções se mantêm em 51% e 43%; 50% e 47% e 22% e 16%, respectivamente (BAETEN *et al.*, 2015).

Após dois anos de seguimento, a porcentagem de participantes do estudo MEASURE 1 tratados com secuquinumabe 150 mg desde o início do estudo ou a partir das semanas 16 ou 24 que atingiu o escore ASAS 40 foi de 55,7%. Em análise do subgrupo de participantes que nunca

¹² A avaliação global do paciente faz-se por meio do questionamento ao paciente a respeito do grau de atividade da doença. Os escores variam de 0, para não ativa a 10, para muito ativa.

¹³ BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) é um escore que mede a funcionalidade dos pacientes e será descrito em detalhes ao decorrer desse parecer.

¹⁴ BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) é um escore que mede a atividade da doença considerando fadiga, dor axial inflamatória, o componente periférico e a intensidade e duração da rigidez matinal. Será descrito em detalhes ao decorrer desse parecer.



havia utilizado medicamentos biológicos, a porcentagem para o escore ASAS 40 foi de 69,6% (dose de 150 mg). A proporção de indivíduos que atingiram ASAS 5/6 foi de 57,9% e remissão parcial (ASAS remissão parcial) foi registrada para 25,6% dos participantes (BRAUN *et al.*, 2016). Após três anos de seguimento as proporções de participantes que atingem ASAS 40 em relação à linha de base são de 60,9% e 50%, para os grupos que receberam doses de 150 e 75 mg, respectivamente. Para os desfechos secundários ASAS 5/6 e ASAS remissão parcial as proporções foram de 63,4% e 59,0% e 26,6% e 14,0%, para as doses de 150 e 75 mg, respectivamente (BARALIAKOS *et al.*, 2018). No quarto ano as proporções de participantes em ASAS 40; ASAS 5/6 e ASAS remissão parcial para os indivíduos em tratamento com doses de 150 mg foram de 58%; 60,5% e 28,8%, respectivamente. As taxas observadas para indivíduos em tratamento com doses de 75 mg foram sistematicamente mais baixas, com necessidade de resgate com aumentos de dose em parte dos casos (BRAUN *et al.*, 2018).

Participantes do estudo MEASURE 2 que receberam todo o curso de tratamento com 150 mg por via subcutânea por 16 semanas atingiram os escores ASAS 40 e ASAS 5/6 em proporções estatisticamente diferentes e maiores do que as registradas para o grupo que recebeu placebo (36% e 43% vs. 11% e 8%, $p < 0,001$ para ambos os desfechos). Participantes que receberam doses de 75 mg por via subcutânea atingiram os escores ASAS 40, ASAS 5/6 e ASAS remissão parcial em proporções não estatisticamente diferentes das registradas para o grupo placebo. O mesmo ocorre para o grupo que recebeu doses de 150 mg em relação ao desfecho ASAS remissão parcial. Em um ano de tratamento com doses de 150 mg por via subcutânea os escores ASAS 40, ASAS 5/6 e ASAS remissão parcial foram registrados em 49%; 53% e 22% dos participantes, respectivamente (BAETEN *et al.*, 2015).

Dois anos após o início do estudo as porcentagens de participantes que atingiram os escore ASAS 40; ASAS 5/6 e ASAS remissão parcial foram de 47,5% (doses de 75 e 150 mg); 50,2% e 41,0% (doses de 150 e 75 mg, respectivamente) e 19,9% e 13,7% (doses de 150 e 75 mg, respectivamente) (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017). Após três anos de seguimento as proporções de participantes que atingem ASAS 40, ASAS 5/6 e ASAS remissão parcial foram maiores para os grupos que receberam tratamentos com doses de 150 mg. As proporções para esse grupo foram de 60,9% em ASAS 40; 58,6% em ASAS 5/6 e de 32,2% em ASAS remissão parcial (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017-B). Em quatro anos, as proporções de participantes que atingiram ASAS 40 e ASAS remissão parcial foram, respectivamente, de 60,5% e 27,9%, com respostas pouco menores em subgrupos com falha prévia a biológicos (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2018).

No estudo MEASURE 2, para o grupo que recebeu dose de 150 mg, as respostas se mantêm maiores e estatisticamente diferentes das observadas para o grupo placebo na 16ª semana independentemente de falha prévia de tratamento com um biológico, quando se avaliam os desfechos ASAS 40 e ASAS 5/6, mas não para ASAS remissão parcial. Para ASAS 40 as respostas para grupos sem uso anterior de biológicos ou com falha prévia a um tratamento foram de 43,2% vs. 17,8% e de 25,0% vs. 0%, respectivamente ($p < 0,05$ e $p < 0,01$). Após um ano de tratamento as respostas se mantêm semelhantes às registradas na 16ª semana, com maiores magnitudes para os grupos não tratados previamente com biológicos (DEODHAR *et al.*, 2106) (SIEPER *et al.*, 2017).



As proporções de indivíduos que atingem ASAS 40 na 16ª semana são estatisticamente diferentes dos grupos placebo em MEASURE 1 e 2, quando se avaliam, em análise *post hoc*, subgrupos com níveis séricos de proteína C reativa normais ou elevados na linha de base. Observa-se, entretanto, que as proporções que atingem esse desfecho são maiores em subgrupos com níveis mais elevados desse marcador inflamatório na linha de base em ambos os estudos. Para o escore ASAS remissão parcial, somente o subgrupo com níveis elevados do marcador na linha de base atingem proporções diferentes, mais altas, de melhora em relação ao grupo placebo após 16 semanas (BRAUN *et al.*, 2017).

Em estudos realizados em asiáticos com espondilite anquilosante o uso de secuquinumabe 150 mg por via subcutânea foi associado a melhora da doença com maiores proporções de participantes atingindo os escores ASAS 40. Em análise de subgrupo *post hoc* com participantes dos estudos MEASURE 1 e 2 de origem asiática, observa-se, pela análise dos dados agregados, que 43,5% dos participantes atingiram o escore ASAS 40 após tratamento de 16 semanas, resultado estatisticamente significativo em relação ao grupo que recebeu placebo (17,4%; $p < 0,05$). Após 52 semanas de tratamento a proporção de indivíduos que atingiram ASAS 40 foi de 56,5%. A proporção de participantes que atingem ASAS 5/6 também foi estatisticamente maior que a registrada no grupo placebo, após 16 semanas (58,7% em comparação a 13%; $p < 0,01$), mantendo-se em 47,8% na semana 52 (WEI *et al.*, 2017). Em conduzido no Japão (MEASURE 2-J), a proporção de indivíduos que atingiram ASAS 40 foi de 46,7% e de 56,7%, nas semanas 16 e 24, respectivamente (KISHIMOTO *et al.*, 2019).

Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (injetável e subcutâneo) (MEASURE 3) avaliaram-se tratamentos com secuquinumabe nas doses de 150 mg e 300 mg por via subcutânea por 16 semanas após dose de ataque intravenosa em relação à administração de placebo ($n=226$) em indivíduos com doença grave e ativa, alguns deles falhos a tratamentos prévios com medicamentos biológicos. As proporções de indivíduos que atingiram em 16 semanas o desfecho secundário ASAS 40 foram de 42,1%; 40,5% e 21,1%, para os grupos que receberam 300 mg e 150 mg de secuquinumabe e placebo respectivamente ($p < 0,05$ para ambas as comparações em relação à placebo). Para o desfecho secundário ASAS 5/6 essas proporções em 16 semanas foram de 39,5%; 41,9% e 14,5%, respectivamente ($p < 0,05$ para ambas as comparações em relação ao placebo). Entretanto, somente o grupo que recebeu a dose de 300 mg atingiu proporções de remissão parcial em 16 semanas estatisticamente diferentes do grupo que recebeu placebo (21,1% para grupo 300 mg, $p < 0,05$; 9,5% para grupo 150 mg e 1,3% para grupo placebo). Essas proporções foram menores em subgrupos que haviam utilizado medicamentos biológicos anteriormente, independentemente da dose utilizada. As proporções de indivíduos em ASAS 40 após 52 semanas, após quebra da randomização na 16ª semana, foram de 58,1% e 40,5%, para os grupos que receberam 300 mg e 150 mg, respectivamente. Nesse período as proporções para os desfechos ASAS 5/6 e remissão parcial foram de 52,6% e 39,2% e 22,4% e 16,2%, para os grupos que receberam 300 e 150 mg, respectivamente (PAVELKA *et al.*, 2017). Após dois anos de tratamento as proporções que se mantêm em ASAS 40 são de 55,7% e 49,2%, nos grupos que receberam 300 e 150 mg. Para ASAS 5/6 e ASAS remissão parcial essas proporções foram de 54,9% e 50% e 25,7% e 18,2%,



respectivamente. Em subgrupos compostos por indivíduos falhos a tratamentos com um biológico anti-TNF as respostas para ASAS 40 e ASAS remissão parcial foram muito baixas para os que receberam doses de 150 mg (27,3% e 0%, respectivamente) (PAVELKA *et al.*, 2017-B). Em seguimento de três anos se mantém marcante a discrepância entre as respostas registradas para subgrupos compostos por indivíduos falhos de tratamento com um biológico anti-TNF e subgrupos compostos por participantes não tratados com biológicos submetidos a doses de 150 mg ou 300 mg. As respostas aos desfechos ASAS 40 e ASAS remissão parcial se mantêm muito baixas no subgrupo de falhos que recebeu doses de 150 mg (KIVITZ *et al.*, 2018).

Em outro estudo controlado randomizado de fase III (MEASURE 4), as proporções de indivíduos tratados com secuquinumabe 150 mg com (39,5% IC 30,6 a 49,1) ou sem dose de ataque (38,2% IC 95% 29,2 a 48) (n=224) por 16 semanas e que atingiram o escore ASAS 40 não foram estatisticamente diferentes da proporção de participantes que receberam placebo (n=112) e atingiram esse escore (29,5% 21,4 a 38,9). Nas semanas 52 e 104, após quebra de randomização, as proporções de participantes que atingem ASAS 40 são respectivamente de 53,8% e 56,7% (com e sem dose de ataque) e de 52,7% e 63,6% (com e sem dose de ataque). Para o escore ASAS 5/6 também não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os resultados obtidos para os tratamentos ativos e placebo na semana 16 (37,7% IC 95% 29,0 a 47,3; para grupo 150 mg com dose de ataque; 45,5% IC 36,0 a 55,2, para grupo 150 mg sem dose de ataque e 30,4% IC 95% 22,2 a 39,9, para grupo que recebeu placebo). (KIVITZ *et al.*, 2018-B).

Revisões sistemáticas

Em revisão sistemática descrita anteriormente (SEPRIANO *et al.*, 2017) identificou-se que o uso de medicamentos biológicos anti-TNF em indivíduos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) está associado a uma maior chance de se atingir o escore ASAS 40 em seis meses (faixa de NNT de 3 a 5), quando se comparam ao placebo. Em análise de estudos em que se incluíram participantes com espondilite anquilosante e com espondiloartrite axial não radiográfica em tratamento com etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe ou golimumabe, registraram-se proporções de participantes que atingiram ASAS 40 de 39,4 a 54,3% (NNT 2,6 a 5,2 - para aqueles com espondilite anquilosante) e de 33,3 a 61,1% (NNT 2,3 a 5,4 - para indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica).

Em indivíduos com a forma não radiográfica da doença, a magnitude do efeito do uso de adalimumabe, etanercepte ou golimumabe foi maior e com significância estatística em indivíduos com sinais objetivos de inflamação (teste de imagem em ressonância magnética ou proteína C reativa) (NNT 2,5 a 4,7) quando comparada à magnitude do efeito em indivíduos sem sinais objetivos de inflamação ativa (NNT 2,5 a 33,3).

A proporção de indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica ou com espondilite anquilosante em uso de etanercepte, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol que



atingiram o escore ASAS 5/6 variou entre 16 a 56%. Para o escore ASAS remissão parcial as proporções variaram entre 16 a 55%.

O uso de secuquinumabe 150 mg em indivíduos com progressão radiográfica (espondilite anquilosante –critérios de Nova Iorque) falhos ou não de tratamento anterior com biológico anti-TNF foi associado a maiores chances de atingir o escore ASAS 40 em relação a placebo. As proporções de indivíduos que atingem o escore ASAS 40 foram de 42% (NNT 3,4) e 36% (NNT 4,0) em indivíduos que receberam doses de ataque inicial por infusão intravenosa (10 mg/Kg) e em indivíduos que fizeram todo o tratamento com doses de 150 mg por via subcutânea, respectivamente. Em análise de subgrupos, a proporção de indivíduos que atingiram ASAS 40 foi maior entre os não tratados previamente com anti-TNF (43,2% - NNT 3,9) quando comparados aos falhos de tratamentos com medicamentos biológicos (25% - NNT 4,0).

Para outros medicamentos, os estudos disponíveis estão associados a alto risco de viés, são estudos com resultados preliminares, não randomizados ou de fase II. Os medicamentos citados na revisão de Sepriano e colaboradores (2017) são uestequinumabe (prova de conceito, estudo aberto, não controlado); tofacitinibe (fase II); apremilaste (fase II, não sugere benefício); rituximabe (prova de conceito, não sugere benefício), tocilizumabe e sarilumabe (fase II, não sugere benefício) e abatacepte (prova de conceito, não sugere benefício).

Em revisão sistemática de Machado e colaboradores (2018) avaliaram-se os efeitos de tratamentos com medicamentos biológicos em desfechos relacionados à remissão tanto de espondiloartrite axial não-radiográfica quanto espondilite anquilosante (ASAS remissão parcial e ASDAS – doença inativa). Foram incluídos 19 estudos controlados randomizados, sendo 15 com anti-TNFs, 3 com secuquinumabe e 1 com sarilumabe. Em onze estudos incluíram-se participantes com espondilite anquilosante e em quatro com espondiloartrite axial não radiográfica. No que diz respeito aos biológicos anti-TNF, extraíram-se informações sobre esses desfechos em 14 dos 15 estudos selecionados, registrando-se proporções de participantes em remissão que variaram entre 16 a 61,9% (ASAS remissão parcial) e 24 a 40,2% (ASDAS – doença inativa) em tratamentos avaliados contra placebo e com duração de 12 a 48 semanas. Os medicamentos avaliados em indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica e em espondilite anquilosante foram infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe. Em relação a secuquinumabe, somente em tratamentos com doses de ataque intravenosas anteriores às doses por via subcutânea foi possível observar proporções de indivíduos atingindo ASAS remissão parcial, com diferença estatística em relação a placebo. Não há estudos em que se avalie a eficácia de secuquinumabe em indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica. Tratamentos com sarilumabe não foram eficazes em induzir a remissão da doença.



3. Desfecho: modificação no escore ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Por meio do escore ASDAS é possível categorizar a atividade de doença em inativa, moderada, elevada ou muito elevada. Os três pontos de corte selecionados para diferenciar esses estados foram: 1,3, 2,1 e 3,5. Uma redução maior ou igual a 1,1 ponto representa uma melhora clínica relevante, enquanto uma redução maior ou igual a 2 pontos representa uma melhora significativa. Contempla diversas manifestações de atividade da doença, além do resultado das provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa), sendo útil também na avaliação de melhoras em manifestações periféricas.

Estudos de comparação direta

Secuquinumabe em relação a placebo

Em estudo controlado randomizado (MEASURE 1), tratamentos de 16 semanas com secuquinumabe em doses de 75 e 150 mg por via subcutânea após doses de ataque por via intravenosa (10 mg/Kg) foram relacionados a melhora clínica relevante (modificação do escore ASDAS-CRP maiores que 1,1 em relação à linha de base) em proporções maiores de indivíduos, quando comparados ao grupo que recebeu placebo (58,4%, para 150 mg; 50%, para 75 mg e 16,4% para placebo). Da mesma forma, observou-se melhora clínica relevante, pela análise do escore ASDAS-ESR, em 56% e 51,6% dos indivíduos em tratamentos com as doses de 150 e 75 mg, respectivamente. Melhoras clínicas significativas foram observadas em proporções menores de participantes (entre 24 e 31% para os braços com tratamento ativo em comparação a 2% para o braço placebo) (WEI *et al.*, 2015). Após três anos de seguimento melhoras clínicas relevantes em relação à linha de base (ASDAS-CRP) foram registradas para 66,8% e 70,1% dos participantes que receberam doses de 150 ou 75 mg, respectivamente. Melhoras clínicas significativas foram registradas em 39,1% e 30,4% e inatividade da doença em 24,4% e 20,0%, respectivamente (BARALIAKOS *et al.*, 2018). Em quatro anos a porcentagem de indivíduos tratados com a dose de 150 mg e classificados como inativos foi de 27,6%, com marcada diferença em relação à resposta do grupo que recebeu 75 mg (12%) (BRAUN *et al.*, 2018).

Em participantes do estudo MEASURE 2, um ano após o início do tratamento, observa-se melhora clínica relevante no grupo que recebeu doses de 150 mg por via subcutânea (ASDAS-CRP -1,14 e ASDAS-ESR -1,19), e no grupo que recebeu doses de 75 mg, com respostas superiores a 1,1 pontos em relação à linha de base (BRAUN *et al.*, 2015).

Após três anos de seguimento, as proporções de participantes do estudo MEASURE 2 que permaneceram com a doença inativa segundo avaliação do escore ASDAS-CRP foram de 24,1% e 14,8%, para os grupos que receberam doses de 150 e 75 mg, respectivamente. Somente para o grupo que recebeu doses de 75mg houve uma piora do escore ASDAS após 3 anos (de 17,2% para 14,8%) (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017-B).



Em estudo exploratório, identificou-se que as porcentagens de indivíduos tratados com secuquinumabe 150 mg que atingem escores ASDAS em 16 semanas compatíveis com doença inativa são maiores e estatisticamente diferentes das porcentagens que recebem placebo independentemente da gravidade da inflamação na linha de base, assim como avaliado pelos níveis de proteína C reativa. As proporções aumentam após 3 anos de tratamento (BRAUN *et al.*, 2017).

Em estudos realizados em asiáticos com espondilite anquilosante o uso de secuquinumabe 150 mg por via subcutânea foi associado a melhora na atividade da doença com melhora clínica relevante após tratamento por 16 e 52 semanas. As diminuições nos escores ASDAS – CRP registradas foram de -1,26 e -1,38 pontos após 16 e 52 semanas, respectivamente em subgrupo dos estudos MEASURE 1 e 2 (WEI *et al.*, 2017). Em conduzido no Japão (MEASURE 2-J), a diminuição foi de -1,7 pontos na após a semana 16 (KISHIMOTO *et al.*, 2019).

Em acompanhamento por três anos de participantes do estudo MEASURE 3 (80% de retenção em relação à linha de base), registraram-se proporções de indivíduos com doença inativa, segundo escore ASDAS-CRP, de 25% e 18,4% em grupos que receberam doses de 300 mg ou 150 mg de secuquinumabe, respectivamente (KIVITZ *et al.*, 2018).

Revisões sistemáticas

Em revisão sistemática descrita anteriormente (SEPRIANO *et al.*, 2017), indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica ou espondilite anquilosante submetidos a tratamento com etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe ou certolizumabe pegol apresentaram melhora clínica relevante e significativa na atividade da doença, com mudanças médias no escore ASDAS que variaram entre -2,3 a -1,7, em relação à linha de base. Esses indivíduos não haviam sido tratados anteriormente com medicamentos biológicos.

Estudos observacionais

Em estudo prospectivo de três meses realizado em três centros de referência italianos, participaram 21 pacientes, dos quais 14 diagnosticados com espondilite anquilosante e 7 com espondiloartrite axial não-radiográfica. Entre os participantes, 6 receberam secuquinumabe em doses de 150 ou 300 mg (com doses de ataque) logo após falha com AINEs e 15 após falha com medicamentos biológicos. O escore ASDAS-CRP médio variou de 3,24 \pm 0,99 na linha de base para 2,17 \pm 0,90 após três meses de tratamento, com diferença significativamente estatística ($p < 0,0005$) (GENTILESCHI *et al.*, 2018). Em outro estudo conduzido na Itália 29 pacientes com espondilite anquilosante, com falhas em tratamentos prévios com AINEs ou outros



medicamentos biológicos, foram acompanhados por 1 ano de tratamento com secuquinumabe nas doses de 150 ou 300 mg. O score ASADAS médio variou de 3,02 (amplitude entre quartis superior e inferior (IQR) de 1,65) na linha de base, para 1,21 (IQR 1,92, $p < 0,001$) após seis meses e para 1,05 (IQR 0,7, $p < 0,001$) após 1 ano (MARTINIS *et al.*, 2018).

4. Desfecho: modificação em escore de atividade da doença (BASDAI e BASDAI 50 – Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index)

Por meio do escore BASDAI mede-se a atividade da doença. O escore inclui seis questões relacionadas à fadiga; dor na coluna; articulações periféricas; enteses; intensidade da rigidez matinal e duração da rigidez matinal. O escore varia de 0 (sem atividade da doença) a 10 (doença muito ativa). Um escore de 4 é normalmente utilizado para definir doença ativa. Modificações de no mínimo 1,1 a 2 pontos no escore BASDAI são consideradas clinicamente significativas.

Estudos de comparação direta

Secuquinumabe em relação a placebo

Em participantes do estudo MEASURE 1 que receberam a dose de 150 mg observou-se uma redução maior e estatisticamente significativa no escore médio do BASDAI ($-2,32 \pm 0,17$) em relação a placebo ($-0,59 \pm 0,18$) ($p < 0,001$) após 16 semanas de tratamento em estudo randomizado e, depois, com quebra de randomização, após 52 semanas de tratamento ($-2,79 \pm 0,18$) (BAETEN *et al.*, 2015). A diminuição da média do escore BASDAI ocorre tanto em indivíduos com níveis sanguíneos de proteína C reativa de alta sensibilidade mais baixos (≤ 10 mg/L) na linha de base quanto em grupo com níveis mais altos (> 10 mg/L) nas semanas 16 e 52, com variações maiores naqueles com níveis maiores desse marcador inflamatório na linha de base. A utilização prévia de medicamentos biológicos também não afeta a tendência de diminuição do escore BASDAI, entretanto observa-se diminuição média maior no subgrupo não tratado anteriormente. A chance de se atingir o escore BASDAI 50 foi maior no grupo que recebeu secuquinumabe 150 mg em relação a placebo (OR 7,0 IC 95% 3,3 a 14,9) (DEODHAR *et al.*, 2016). Após dois anos de seguimento, registrou-se uma redução média em relação à linha de base de 2,93¹⁵ pontos no escore BASDAI em indivíduos tratados com a dose de 150 mg de secuquinumabe (BRAUN *et al.*, 2016). Em três anos e quatro anos a redução média no escore BASDAI em relação à linha de base permanece clinicamente significativa para os tratados com 150 mg ($-3,12 \pm 0,20$ e $-3,3 \pm 0,23$, respectivamente), com 58,8% atingindo BASDAI 50 após três anos (BARALIAKOS *et al.*, 2018) (BRAUN *et al.*, 2018).

¹⁵ Desvio padrão de 0,18.



Em indivíduos (estudo MEASURE 2) que se submeteram a tratamentos por via subcutânea com doses de 150 mg, registrou-se diminuição média do escore BASDAI clinicamente significativa, em relação à linha de base. A diminuição média nesse grupo foi estatisticamente significativa e maior que a registrada para o grupo placebo ($-2,19 \pm 0,25$ vs. $-0,85 \pm 0,25$; $p < 0,001$) (BAETEN *et al.*, 2015). Após um ano de tratamento a diminuição em relação à linha de base mantém-se clinicamente significativa, em $-2,85 (\pm 0,26)$, no grupo que recebeu 150 mg. Nesses indivíduos, 49,2% atingiram BASDAI 50, em contraste com 37,7% e 10,8% nos grupos que receberam doses de 75 e placebo, respectivamente (BAETEN *et al.*, 2015) (BRAUN *et al.*, 2015).

Em reavaliação após dois anos do início do estudo registrou-se diminuição média da atividade da doença clinicamente significativa com modificação média no escore BASDAI em relação à linha de base de $-2,9 \pm 0,3$ (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017). Após três anos de seguimento de participantes do estudo MEASURE 2 as diminuições observadas na atividade da doença em relação à linha de base, de acordo com o escore BASDAI, permaneceram clinicamente significativas, para os grupos que receberam doses de 150 e 75 mg (modificação média de $-3,3 \pm 2,5$, para 150 mg e $-2,4 \pm 2,2$, para 75 mg). Entre os que foram submetidos a tratamentos com 150 mg 55,2% atingiram BASDAI 50 (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017-B). Em reavaliação após quatro anos, mantém-se diminuição média clinicamente significativa da atividade da doença em relação à linha de base em indivíduos que permaneceram em tratamento com doses de 150 mg (modificação média de $-3,2 \pm 2,3$, $n=86$, para dose de 150 mg) (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2018). As diminuições se mantiveram maiores, estatisticamente diferentes das observadas para o placebo e clinicamente significativas quando se avaliaram de forma separada as variações dos valores médios em subgrupos que nunca haviam utilizado biológicos anteriormente ou haviam experimentado falha em tratamento prévio com um biológico (SIEPER *et al.*, 2017).

A diminuição média no escore BASDAI em relação à linha de base entre participantes dos estudos MEASURE 1 e 2 foi maior e estatisticamente diferente das registradas para os grupos que receberam placebo em todos os subgrupos com indivíduos não tratados previamente com biológicos. Nos subgrupos com falhas a tratamento com um anti-TNF, as respostas somente foram estatisticamente significativas naqueles que receberam doses de ataque por via intravenosa (MEASURE 1) (DEODHAR *et al.*, 2016). Em avaliação *post hoc* identificou-se que indivíduos nos estudos MEASURE 1 e 2 ($n=2.590$) que atingiram o escore BASDAI 50 até a 12ª semana de tratamento obtiveram respostas melhores após 1 e 2 anos de acompanhamento, independentemente do uso prévio de medicamentos biológicos. As diferenças entre as diminuições no escore BASDAI em relação à linha de base foram maiores que dois pontos quando se comparam grupos com resposta (BASDAI 50) até a 12ª semana e grupos que não atingiram esse escore (EMERY *et al.*, 2017).

As diminuições médias no escore de atividade da doença em 16 semanas em indivíduos dos estudos MEASURE 1 e 2 foram clinicamente significativas e semelhantes em grupos com graus maiores ou menores de inflamação na linha de base (níveis séricos de proteína C reativa). Essas diminuições médias se mantêm após dois e três anos de tratamento com secuquinumabe 150 mg, independentemente de falha prévia a tratamentos com anti-TNF. Observa-se também, após



dois anos de tratamento, diminuição em escores de dor da coluna vertebral e fadiga, de forma independente da severidade da inflamação na linha de base. Entretanto, após 3 anos, a proporção de participantes que atingem o escore BASDAI 50 é maior naqueles com inflamação mais severa na linha de base tanto na 16ª semana (BRAUN *et al.*, 2017) (DEADHAR *et al.*, 2018).

Em estudos realizados em asiáticos com espondilite anquilosante o uso de secuquinumabe 150 mg por via subcutânea foi associado a melhora clinicamente significativa na atividade da doença após tratamento por 16 e 52 semanas. As diminuições em relação à linha de base no escore BASDAI foram de -2,55 (grupo placebo -0,37; $p < 0,05$) e -3,04 nas semanas 16 e 52 respectivamente em subgrupo dos estudos MEASURE 1 e 2 (WEI *et al.*, 2017). Em conduzido no Japão (MEASURE 2-J), a diminuição foi de -3,08 pontos após a semana 16, enquanto a proporção de indivíduos que atingiram BASDAI 50 foi de 36,7% (KISHIMOTO *et al.*, 2019).

No estudo MEASURE 3 se comparam tratamentos com secuquinumabe nas doses de 150 e 300 mg por via subcutânea por 16 semanas após doses de ataque intravenosas em relação a placebo. As diminuições no escore BASDAI em relação à linha de base foi clinicamente significativo com variações maiores que a registrada no grupo placebo, com significância estatística para ambos os grupos (-2,7 \pm 0,3, para o grupo que recebeu 300 mg; -2,3 \pm 0,3, para o grupo 150 mg e -1,5 \pm 0,3, para placebo; $p < 0,05$). Essas diminuições em relação à linha de base permaneceram clinicamente significantes após 52 semanas (-3,0 \pm 0,3 e -2,8 \pm 0,3; para os grupos 300 e 150 mg, respetivamente). Não foi apresentada comparação entre grupos que receberam diferentes doses (PAVELKA *et al.*, 2017). Após dois anos de seguimento mantém-se diminuição clinicamente significativa da atividade da doença com diminuição média em relação à linha de base de -3,3 \pm 0,3 e -3,0 \pm 0,3, em grupos que receberam doses de 300 mg e 150mg, respectivamente) (PAVELKA *et al.*, 2017-B). Em três anos as diminuições médias na atividade da doença em relação à linha de base permaneceram clinicamente significativas para grupos que receberam doses de 300 mg (-3,6 \pm 2,6 pontos) e 150 mg (-2,8 \pm 2,6 pontos) (KIVITZ *et al.*, 2018).

Em outro estudo controlado randomizado de fase 3 (MEASURE 4), observaram-se reduções clinicamente significativas de -2,41 \pm 2,12 e -2,53 \pm 2,15 pontos, em relação à linha de base, em indivíduos tratados por 16 semanas com secuquinumabe 150 mg com e sem dose de ataque, respectivamente. Entretanto, essas reduções não foram estatisticamente diferentes da registrada para o grupo que recebeu placebo durante esse período (-1,92 \pm 2,22 pontos). Nas semanas 52 e 104, as reduções registradas foram, respectivamente, de -3,32 \pm 2,17 e -3,48 \pm 2,26 (grupos com e sem dose de ataque) e de -3,35 \pm 2,38 e -3,59 \pm 2,19 (grupos com e sem dose de ataque) (KIVITZ *et al.*, 2018-B).

Revisões sistemáticas

Em revisão sistemática descrita anteriormente (SEPRIANO *et al.*, 2017), indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica ou espondilite anquilosante submetidos a tratamento



com etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol apresentaram melhora clínica significativa na atividade da doença, com mudanças médias no escore BASDAI que variaram entre -3,6 a -1,8, em relação à linha de base. A proporção de indivíduos que atinge o escore BASDAI 50 varia entre 28 a 63%. Esses indivíduos não haviam sido tratados anteriormente com medicamentos biológicos.

Em indivíduos tratados com secuquinumabe 150 mg por via subcutânea sem dose de ataque intravenosa por quatro meses as modificações médias no escore BASDAI foram de -2,6 pontos e de -1,6 pontos em relação à linha de base, para os grupos nunca tratados com medicamentos biológicos e falhos de tratamentos anteriores com biológicos anti-TNF, respectivamente (BAETEN *et al.*, 2015) (SIEPER *et al.*, 2016).

Estudos observacionais

Em estudo prospectivo de três meses realizado em três centros de referência italianos, participaram 21 pacientes, dos quais 14 diagnosticados com espondilite anquilosante e 7 com espondiloartrite axial não-radiográfica. Entre os participantes, 6 receberam secuquinumabe em doses de 150 ou 300 mg (com doses de ataque) logo após falha com AINEs e 15 após falha com medicamentos biológicos. O escore BASDAI médio variou de 5,59 \pm 1,62 na linha de base para 3,72 \pm 1,86 após três meses de tratamento, com diferença significativamente estatística ($p < 0,0001$) (GENTILESCHI *et al.*, 2018). Em outro estudo conduzido na Itália 29 pacientes com espondilite anquilosante, com falhas em tratamentos prévios com AINEs ou outros medicamentos biológicos, foram acompanhados por 1 ano de tratamento com secuquinumabe nas doses de 150 ou 300 mg. O score BASDAI médio variou de 5,50 (amplitude entre quartis superior e inferior (IQR) de 2,2) na linha de base, para 3,6 (IQR 1,3, $p < 0,001$) após seis meses e para 3,1 (IQR 1,0, $p < 0,001$) após 1 ano (MARTINIS *et al.*, 2018).

Em sistematização de registros de prontuários do Sistema Nacional de Saúde em Glasgow incluíram-se informações de 34 pacientes com espondilite anquilosante grave, em sua maioria falhos de tratamento prévio com biológicos. Esses indivíduos foram acompanhados por cinco meses durante os quais foram tratados com secuquinumabe 150 mg, registrando-se diminuição média no escore BASDAI de 7,3 no início do tratamento para 5,3. A taxa de descontinuação do tratamento foi alta em função de resposta inadequada, eventos adversos e piora de doença inflamatória intestinal (ROBERTSON *et al.*, 2018).



5. Desfecho: modificação em escore de capacidade funcional (BASFI - Bath ankylosing spondylitis functional index)

BASFI inclui 10 questões; 8 das quais se referem a aspectos de funcionalidade anatômica e 2 se referem à habilidade de lidar com atividades diárias. O escore total varia entre 0 e 10, mas pode ser expresso em diferentes escalas. Modificações maior ou iguais a 7 pontos na escala visual (EVA) ou de 17,5% são consideradas clinicamente significativas. Na escala numérica propõe-se que uma modificação de no mínimo 0,6 é considerada clinicamente significativa.

Estudos de comparação direta

Secuquinumabe em relação a placebo

Em acompanhamento de participantes do estudo MEASURE 1, melhoras na capacidade funcional mantêm-se clinicamente significativas após 1 e 2 anos do início do tratamento em relação à linha de base, tanto em grupos que receberam doses de 150 mg como nos que receberam doses de 75 mg (-2,2 ±0,2 e -1,9 ±0,2, após 1 ano para doses de 150 e 75 mg e -2,8 ±2,3 e -2,3 ±2,1, após 2 anos). Juntamente ao aumento da capacidade funcional registram-se melhoras em aspectos relacionados à qualidade de vida desses pacientes pela avaliação de dos instrumentos SF-36 PCS; SF-36 MCS; ASQoL e FACIT-Fatigue (EMERY *et al.*, 2016). Após três e quatro anos de seguimento mantêm-se aumento médio clinicamente significativo em relação à linha de base da capacidade funcional em indivíduos tratados com esquemas de 150 mg por via subcutânea (-2,81 ±2,24 e -2,9 ±2,39 pontos, respectivamente) (BARALIAKOS *et al.*, 2018) (BRAUN *et al.*, 2018).

Em participantes do estudo MEASURE 2 que receberam tratamento com dose de 150 mg por via subcutânea observou-se melhora clinicamente significativa (-2,15) em relação à linha de base. A resposta em 16 semanas foi maior, com diferença estatística em relação ao grupo que recebeu placebo (-0,37) e maior que a observada no grupo que recebeu doses de 75 mg por via subcutânea (-1,67). A melhora da capacidade funcional mantêm-se clinicamente significativa após 52 semanas de tratamento (BRAUN *et al.*, 2015).

Indivíduos nos estudos MEASURE 1 e 2 que atingiram o escore BASDAI 50 até a 12ª semana de tratamento obtiveram respostas melhores após 1 e 2 anos de acompanhamento, independentemente do uso prévio de medicamentos biológicos. As diferenças entre as diminuições no escore BASFI em relação à linha de base foram significativas quando se comparam grupos com resposta (BASDAI 50) até a 12ª semana e grupos que não atingiram esse escore (EMERY *et al.*, 2017).

Em avaliação de dados agregados dos estudos MEASURE 1, 2 e 4, especificamente de participantes tratados com secuquinumabe 150 mg registram-se melhoras em vários aspectos relacionados à qualidade de vida, assim como captados pelo instrumento SF-36 (PCS e MCS),



que também inclui avaliação sobre capacidade funcional (DEODHAR *et al.*, 2018). Outro aspecto avaliado em análise conjunta dos estudos MEASURE 1 e 2 foi a diminuição da fadiga por meio do instrumento FACIT-Fatigue. Houve diminuição clinicamente significativa da fadiga em indivíduos com espondilite anquilosante que receberam secuquinumabe nas doses de 75 ou 150 mg por em dois e três anos independentemente de falha prévia com um biológico anti-TNF (KVIEN *et al.*, 2017) (EMERY *et al.*, 2016).

Revisões sistemáticas

Em revisão sistemática descrita anteriormente (SEPRIANO *et al.*, 2017) identificou-se que o uso de medicamentos biológicos anti-TNF (18 estudos controlados randomizados - não se inclui nessa análise certolizumabe pegol) em indivíduos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) está associado a uma melhora funcional com diferença da média padronizada¹⁶ (DMP) das modificações nos escores obtidos dos grupos que receberam medicamentos biológicos (anti-TNF) e placebo na faixa de 1,1 a 2,1.

Em indivíduos com as formas radiográfica e não radiográfica da doença e com sinais objetivos de inflamação (proteína C reativa ou teste de imagem por ressonância magnética) a melhora na capacidade funcional após tratamento com certolizumabe pegol foi em média maior no grupo com a forma não radiográfica da doença (DMP 1,02 IC 95% 0,59 a 1,44) do que em indivíduos com a espondilite anquilosante (DMP 0,65 IC 95% 0,28 a 1,01) (SEPRIANO *et al.*, 2017).

Em revisão sistemática conduzida pelo grupo de Rodrigues-Manica (2018) avaliou-se a eficácia de tratamentos com medicamentos biológicos em relação à possibilidade de indução de modificações consideradas clinicamente relevantes em escore de capacidade funcional (BASFI) e em desfechos relacionados à qualidade de vida (avaliados por meio dos instrumentos ASQoL; EQ-5D e SF-36) em indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica e espondilite anquilosante (16 estudos controlados randomizados incluídos). Em relação à espondilite anquilosante todos os grupos tratados com anti-TNFs ou anti-IL-17 atingiram modificações consideradas clinicamente relevantes em relação a grupos que receberam placebo no escore BASFI (≥ 7 mm), em escore de fadiga (FACIT-F ≥ 4) e em escores de instrumentos de avaliação de qualidade de vida (ASQoL $\geq 1,8$; EQ-5D ≥ 10 ; SF-36-PCS $\geq 2,5$ e SF36-MCS $\geq 2,5$). Para a forma não radiográfica da doença os resultados somente para tratamentos com anti-TNF foram mais heterogêneos e apesar de todos induzirem modificações clinicamente significativas no escore BASFI, dois deles não foram diferentes de placebo em relação à indução de modificações clinicamente significativas em diferentes aspectos de qualidade de vida, avaliados por meio de instrumentos EQ-5D e SF36-MCS.

¹⁶ Do inglês *standardised mean differences* – diferença entre os efeitos nos grupos que receberam o tratamento ativo e o placebo dividido pelos desvios padrões agrupados.



Estudos observacionais

Em estudo conduzido na Itália 29 pacientes com espondilite anquilosante, com falhas em tratamentos prévios com AINEs ou outros medicamentos biológicos, foram acompanhados por 1 ano de tratamento com secuquinumabe nas doses de 150 ou 300 mg. O score BASFI médio variou de 4,8 (amplitude entre quartis superior e inferior (IQR) de 2,7) na linha de base, para 3,8 (IQR 2,4, $p < 0,001$) após seis meses e para 3,0 (IQR 2,4, $p < 0,001$) após 1 ano (MARTINIS *et al.*, 2018).

6. Desfecho: modificação em escore de mobilidade (BASMI) (teste de Schöber modificado, rotação cervical, flexão lombar e distância intermaleolar)

O escore BASMI é utilizado para quantificar a mobilidade do esqueleto axial em pacientes com espondilite anquilosante e permitir a avaliação objetiva de mudanças significativas no movimento da coluna vertebral. É composto por 5 itens, que podem ser classificados entre 0 e 10 pontos, com maiores pontuações finais relacionadas a pior mobilidade.

Estudos de comparação direta

Secuquinumabe em relação a placebo

Em participantes do estudo MEASURE 1, após três e quatro anos de seguimento mantém-se melhora média da mobilidade em relação à linha de base em indivíduos tratados com esquemas de 150 mg por via subcutânea ($-0,68 \pm 0,99$ e $-0,5 \pm 1,12$ pontos) (BARALIAKOS *et al.*, 2018) (BRAUN *et al.*, 2018).

7. Desfecho: inflamação axial em ressonância magnética

Na revisão do grupo de Sepriano e colaboradores (2017) foram observadas melhoras em escores de inflamação axial derivados da avaliação de imagens obtidas por ressonância magnética. Em indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica os usos de etanercepte e adalimumabe por 12 semanas foram associados a melhoras (como variação nos escores) de 2,1 e 1,8 pontos em relação à linha de base pelo método SPARCC¹⁷, com diferença significativa em relação ao

¹⁷ Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index for Assessment of Spinal Inflammation in AS – o escore varia entre 0 e 108.



placebo. Quando se avaliam indivíduos sem progressão radiográfica e tratados com etanercepte, adalimumabe e golimumabe por 12 semanas pelo método SPARCC MRI-SI, as melhoras (variação nos escores) associadas variam entre 3,2 e 5,3, com significância estatística em relação ao placebo. Em indivíduos com progressão radiográfica (espondilite anquilosante) o uso de golimumabe por 14 semanas foi associado a melhora de 5,9 pontos na inflamação axial (método ASspiMRI-a¹⁸), com diferença estatística em relação ao grupo placebo.

O uso de secuquinumabe em doses de 150 ou 75 mg em indivíduos com espondilite anquilosante e que nunca haviam utilizado medicamentos biológicos (n=105) foi associado a uma redução de inflamação das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral em 16 semanas de tratamento, com manutenção por até 52 semanas (redução de 1,13 a 3,43 em 16 semanas e de 0,84 a 4,15 após 52 semanas em relação à linha de base; método ASspiMRI-a) (BARALIAKOS *et al.*, 2015).

8. Desfecho: densidade mineral óssea/marcadores bioquímicos de remodelação óssea (marcadores de formação e marcadores de remodelação)

Em revisão sistemática em que se avaliou o efeito de tratamentos com medicamentos biológicos anti-TNF na densidade mineral óssea de indivíduos com espondilite anquilosante (n=568) por absorciometria de raios-x de dupla energia na linha de base e depois de um e dois anos identificaram-se aumentos na densidade mineral óssea da coluna lombar de 5,1% depois de 1 ano e de 8,6% após 2 anos. Para o quadril foram registrados aumentos de 1,8% e 2,5% após 1 e 2 anos, respectivamente. A densidade mineral óssea do colo femoral se manteve estável após 1 ano de tratamento. Entre os sete estudos observacionais e um controlado randomizado incluídos (publicados até 2014), não foram feitos ajustes para fatores de confundimento tais como deficiência de vitamina D ou cálcio, uso de medicamentos anti-inflamatórios e uso de corticoides. Entre 2014 e 2018 publicam-se cinco estudos observacionais prospectivos em que se relatam aumentos na densidade mineral óssea da coluna lombar (em todos os estudos), do quadril (em alguns dos estudos) do colo femoral (poucos estudos), relacionados a tratamentos com anti-TNFs. Entretanto, a relação entre as variações observadas na densidade mineral óssea e o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais em função dos tratamentos com anti-TNFs ainda não está clara (ASHANY *et al.*, 2019).

Análise *post hoc* do estudo MEASURE-1 com o objetivo de avaliar o efeito de tratamento com secuquinumabe na dose de 150 mg a cada 4 semanas durante dois anos na densidade mineral óssea da coluna lombar, do colo femoral e quadril de homens e mulheres adultos com espondilite anquilosante. Os resultados foram expressos como média da variação das medidas de densidade mineral óssea do grupo obtidas por absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) na linha de base e após 52 ou 104 semanas de tratamento, servindo os participantes como seus próprios controles (n=104). Foram também avaliados, na linha de base e após 52 e

¹⁸ Ankylosing Spondylitis Spine Magnetic Resonance Imaging activity scoring system.



104 semanas, os seguintes marcadores de remodelação óssea: osteocalcina, propeptideo N-terminal do colágeno tipo1 (P1NP), peptídeo C-terminal do procólgeno tipo I (P1CP), fosfatase alcalina óssea (BALP), osteoprotegerina, esclerostina e C e N- telopeptídeos (CTX e NTX). A variação média da densidade mineral óssea a partir da linha de base foi de 0,023 ($\pm 0,05$) g/cm² e 0,042 ($\pm 0,061$) g/cm² para as medidas realizadas na coluna lombar (aumentos médios de 2,6% e 4,7%), 0,007 ($\pm 0,025$) g/cm² e 0,005 ($\pm 0,035$) g/cm² para as medidas no quadril (aumentos médios de 0,9% e 0,5%) e 0,005 ($\pm 0,042$) g/cm² e 0,001 ($\pm 0,036$) g/cm² para o colo femoral (aumentos médios de 0,8% e 0,2%), nas semanas 52 e 104, respectivamente. O acompanhamento dos marcadores de remodelação óssea não demonstrou padrão consistente de modificações, com a exceção da manutenção dos níveis de C-telopeptídeo (BRAUN *et al.*, 2018) (ASHANY *et al.*, 2019). Entretanto, consideram-se clinicamente significativas, para esse marcador, supressões acima de 50% em relação aos níveis basais após 3 a 6 meses de tratamento. Por se tratar de análise *post hoc* é necessário que a hipótese de que o uso de secuquinumabe aumenta a densidade mineral óssea em indivíduos com espondilite anquilosante seja avaliada em um estudo controlado randomizado, inclusive para eliminar fatores de confundimento e que afetam a remodelação óssea tais como as características da população do estudo, ritmo circadiano, variação menstrual, jejum, exercício, deficiência de vitamina D, presença de doenças que aceleram ou diminuem o *turnover* ósseo, uso de medicamentos, uso de corticoides, imobilização prolongada e histórico familiar de fraturas. Além disso, não foi relatada a frequência de fraturas nessa população, com o intuito de avaliar o efeito do uso do medicamento nesse desfecho, uma vez que uma menor densidade mineral óssea das regiões do fêmur, quadril e radio é considerada um dos fatores de risco para fraturas vertebrais em indivíduos com espondilite anquilosante.

9. **Desfecho: progressão radiográfica**

Resultado do seguimento de 2 anos de integrantes do estudo MEASURE 1, relata-se, por meio de avaliações com instrumento mSASSS¹⁹ (do inglês *Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*) modificado, a progressão radiográfica em indivíduos que faziam a utilização de secuquinumabe (75 ou 150 mg) durante o período. A avaliação foi conduzida de forma centralizada, com cegamento, por dois avaliadores, em radiografias laterais das regiões lombar e cervical da coluna espinhal obtidas na linha de base e na semana 104 (após dois anos). Os resultados foram expressos como modificação média do referido escore entre os registros obtidos na linha de base e após 104 semanas. Aproximadamente 73% dos indivíduos que completaram o seguimento de dois anos não haviam sido tratados com medicamentos biológicos anteriormente. Pouco mais de 88% dos participantes que receberam dose de 150 mg do medicamento (IV → SC) puderam ser avaliados após o período de dois anos. Entre esses,

¹⁹ O escore SASSS modificado (mSASSS) varia de 0 a 72, de forma que maiores escores estão associados a maior comprometimento da coluna vertebral e, portanto, maior progressão radiográfica (parte anterior da coluna lombar e coluna cervical).



registrou-se variação média de 0,30 ($\pm 1,94$) no escore mSASSS para participantes que receberam o medicamento desde o início do estudo e variação média de 0,44 ($\pm 2,09$) para o grupo que fez a mudança do placebo para o tratamento ativo nas semanas 16 ou 24. A partir desses resultados os autores consideraram que mais de 80% dos participantes não apresentaram progressão radiográfica da doença em dois anos (mudança menor que dois pontos em relação à linha de base). Entretanto, a falta de grupo comparador e o baixo valor do coeficiente de correlação para a concordância entre os resultados das avaliações dos dois avaliadores são limitações importantes desse estudo (BRAUN *et al.*, 2016).

De forma mais específica, após dois anos, 13,2% dos participantes apresentaram aumento no escore mSASSS, com progressão radiográfica da doença e 6,2% apresentaram diminuição nesse escore. Em análise de um total de 4947 bordas de corpos vertebrais, 98,9% não demonstraram aumento no escore mSASSS, com desenvolvimento de novos sindesmófitos em 0,7% das bordas vertebrais avaliadas (aumento do escore mSASSS em 0,9% das bordas avaliadas) (BARALIAKOS *et al.*, 2017).

Após quatro anos a proporção desses participantes sem progressão radiográfica (segundo os mesmos critérios) é de 73%. A modificação média no escore mSASSS em relação à linha de base foi de 1,2 ($\pm 3,91$) pontos (BRAUN *et al.*, 2018).

Em comparação entre dois estudos de seguimento de dois anos em indivíduos que receberam secuquinumabe (estudo MEASURE 1) ou anti-inflamatórios não esteroidais (estudo ENRADAS, sem tratamento prévio com biológicos) não se demonstrou diferenças significativas entre os efeitos relativos dos dois esquemas de tratamento após dois anos, tanto em relação à porcentagem de indivíduos em ambos os estudos que não apresentaram progressão radiográfica (Δ mSASSS ≤ 0 em relação à linha de base) (OR 1,43 IC 95% 0,79 a 2,60; $p=0,243$), quanto em relação à porcentagem que apresentou progressão menor ou igual a dois pontos em relação à linha de base na escala mSASSS (OR 1,84 IC 95% 0,90 a 3,77; $p=0,093$) (BRAUN *et al.*, 2018).

A progressão radiográfica em espondilite anquilosante é lenta e bastante variável do ponto de vista das respostas individuais, em estudo observacional (OASIS) em que se acompanham pacientes com a doença por até doze anos (809 radiografias de 186 pacientes), foi possível projetar uma taxa média de progressão de 0,98 unidades no escore mSASSS por ano. Observa-se também que a progressão é independente da duração da doença e dos sintomas (RAMIRO *et al.*, 2015). Esse aspecto provavelmente reflete na dificuldade de se captar o efeito de tratamentos com anti-inflamatórios (sintéticos ou biológicos) na progressão radiográfica da doença em estudos de curto prazo de duração. Em metanálise de 8 estudos com tempos de acompanhamento de 2 a 4 anos de pacientes em uso de anti-TNFs, não se identificou diferença significativa entre as médias de progressão de grupos tratados ou não tratados com anti-TNFs, com alta heterogeneidade entre os estudos metanalisados (SMD=-0,12, IC 95% -1,17 a 0,93, $P=0,82$, $I^2=95\%$; $P<0.001$ para heterogeneidade) (ZONG *et al.*, 2019). Em estudos com tempos de acompanhamento entre dois e quatro anos com pacientes em tratamento com golimumabe (50 ou 100 mg) e certolizumabe pegol as modificações médias no escore mSASSS em relação à linha



de base foram de $0,9 \pm 2,7$ (50 mg) e $0,9 \pm 3,9$ (100 mg) e 0,67 (IC 95% 0,21 a 1,13) para tratamentos de dois anos com golimumabe 50 e 100 mg e certolizumabe, respectivamente e de $1,3 \pm 4,1$ (50 mg) e $2,0 \pm 5,6$ (100 mg) e 0,98 (IC 95% 0,34 a 1,63) para tratamentos de quatro anos com esses medicamentos (HEIJDE *et al.*, 2018) (BRAUN *et al.*, 2014).

Já em estudos observacionais com tempos de acompanhamento mais longos de 6 a 8 anos com pacientes em tratamento com biológicos anti-TNF tem se demonstrado uma diminuição na progressão radiográfica. Em pacientes acompanhados por oito anos a progressão radiográfica diminuiu de uma média de 2,3 pontos até o sexto ano para 0,8 entre o sexto e oitavo ano. Mesmo em indivíduos com pior prognóstico (sindesmófitos na linha de base, entre outros fatores de risco) identificou-se uma diminuição na progressão radiográfica comparável a grupos com menor risco após seis anos de tratamento (MAAS *et al.*, 2017) (MAAS *et al.*, 2017-B).

Em estudo observacional conduzido na Suíça com indivíduos com espondilite anquilosante em tratamento com anti-TNF por 10 anos (n=432) estabeleceu-se uma correlação entre o uso desses medicamentos e uma diminuição na chance de progressão radiográfica da doença. A utilização de biológicos anti-TNF diminuiu a chance de progressão radiográfica em 50% (OR 0,50 IC 95% 0,28 a 0,88), muito provavelmente por um efeito na diminuição da atividade da doença avaliado pelo escore ASDAS (OR 0,75 IC 95% 0,59 a 0,97) (MOLNAR *et al.*, 2018).

10. Desfecho: anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)

Em estudo de custo-efetividade com revisão sistemática da literatura na perspectiva do sistema de saúde pública inglês o uso de secuquinumabe 150 mg em indivíduos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) sem uso prévio de medicamentos biológicos foi relacionado a incrementos em anos de vida ajustados pela qualidade de 0,152; 0,092; 0,419 em relação ao uso de adalimumabe, certolizumabe pegol e etanercepte (originador e biossimilar), respectivamente. Entretanto, os usos de golimumabe e infliximabe (originador e biossimilar) foram relacionados a incrementos em anos de vida ajustados pela qualidade de 0,004 e 0,026 em relação ao uso de secuquinumabe. Para o cálculo das utilidades foram utilizados os escores BASDAI e BASFI, considerando como resposta ao tratamento o escore BASDAI 50 (EMERY *et al.*, 2018). Já em outro estudo de custo-efetividade na perspectiva do Sistema de Saúde público inglês, tratamentos com secuquinumabe 150 mg por via subcutânea foram associados a incrementos de 0,87 e 0,06 em relação a tratamentos com etanercepte e infliximabe, respectivamente (tanto os originadores quanto os biossimilares) (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017-C). Em estudo de custo-efetividade realizado na Bulgária, o uso de secuquinumabe em espondilite anquilosante foi relacionado a um aumento de anos de vida ajustados pela qualidade em relação a tratamentos com adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe, mas tratamentos com infliximabe foram associados a um maior incremento em AVAQ do que com secuquinumabe (diferença de 0,474) (DJAMBAZOV; VEKOV, 2017).



EVIDÊNCIA SOBRE ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO (CONDUTAS APÓS FALHAS COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS)

Estudos em que se avaliam os efeitos, em desfechos clínicos, de trocas entre medicamentos biológicos em indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica e espondilite anquilosante constituem um corpo bastante heterogêneo de evidência, constituído por estudos de baixa qualidade metodológica, geralmente observacionais sem grupo comparador.

Em duas revisões sistemáticas abordam-se essas estratégias de trocas. Na primeira, elaborada pelo grupo de Navarro-Compán (2017) com dados de estudos publicados até 2017, identificam-se perdas crescentes de efetividade à medida que são realizadas trocas entre medicamentos biológicos. Os resultados provenientes principalmente de dados de registro de diferentes países são bastante heterogêneos, do ponto de vista da medida de desfecho clínico escolhida para se avaliar a efetividade dos tratamentos instituídos. Entretanto, independentemente da medida de desfecho clínico utilizada, não se conseguiu estabelecer fatores preditivos de resposta quando se avaliaram as causas de ineficácia dos tratamentos, o tipo de anti-TNF utilizado em primeira linha ou a mudança de alvo (anti-TNF para anti-IL-17, ou vice-versa). Entre os 1.956 pacientes incluídos nos estudos selecionados, 97% receberam outro anti-TNF após a primeira falha com um anti-TNF e 3% receberam um anti-IL-17, enquanto 170 indivíduos receberam um anti-TNF após falhas consecutivas com dois outros biológicos. Na revisão do grupo de Sepriano (2017) também se identifica que entre 33 a 73% dos pacientes não retornam ao mesmo estágio de remissão após a falha do primeiro tratamento com biológicos. Identifica também, pela análise de dois estudos clínicos abertos, que estratégias de ajustes de doses (redução) e de aumento de espaçamento entre doses após falha do primeiro tratamento com biológicos diminuem a magnitude da resposta entre respondedores.

Em estudo conduzido com dados de registro de 89 pacientes com espondilite anquilosante e 17 com espondiloartrite não-radiográfica ativas falhos de dois ou mais cursos de tratamento com biológicos anti-TNF não há diferenças estatisticamente significativas entre grupos que receberam outro anti-TNF ou um anti-IL-17 quando se avaliam as porcentagens de indivíduos que atingem melhora clínica significativa na atividade da doença (diferença maior ou igual a 2 pontos em BASDAI, porcentagem em BASDAI 50 e diferença maior ou igual a 1,1 em ASDAS-CRP) (TUNC *et al.*, 2018).

Informações de estudo clínico e observacionais apontam para eficácia e segurança de estratégias de troca de anti-TNF por anti-TNF, após falha do primeiro. Entretanto com descrito anteriormente, há evidência de diminuição da magnitude do efeito. Em estudo clínico aberto de 12 semanas avaliaram-se as magnitudes das respostas nos desfechos ASAS 40 e BASDAI 50 em indivíduos que receberam tratamentos com adalimumabe logo após falha com AINEs (n=924) ou após falha com outro biológico (n=326). As respostas foram maiores para grupos tratados



logo após falha com AINEs quando comparados aos que utilizaram após falha com um primeiro biológico (ASAS 40 37,7% vs. 59,3%, $p < 0.001$; BASDAI50 40,8% vs. 63%, $p < 0,001$). Registram-se resultados comparáveis em estudo observacional, multicêntrico, conduzido na Itália com 283 pacientes com espondilite anquilosante. Sistematização de informações dos registros DANBIO e NOR-DMARD também demonstra o mesmo padrão com trocas entre diferentes anti-TNFs. Informações sobre trocas entre anti-TNF e anti-IL-17 ainda são bastante limitadas. Em relação à segurança, não há estudos com indivíduos com espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não-radiográfica em que se avaliem os riscos de trocas entre medicamentos em relação à frequência de infecções, malignidade ou doenças cardiovasculares (CANTINI *et al.*, 2017).

Na **Tabela 3** faz-se um apanhado das recomendações de Sociedades Médicas a respeito do tratamento de espondiloartrites, enfatizando as condutas preconizadas nas falhas de AINE, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos.

Tabela 3 – Condutas preconizadas por Sociedades Médicas para o tratamento medicamentoso de espondiloartrites

Protocolo/recomendação (instituição(ões))	País(es)	Espectro da doença	Recomendação anti-TNF	Conduta na falha de anti-TNF	Recomendação anti-IL-17-A
Sociedade Britânica de Reumatologia (BRS)/ Profissionais de Saúde Britânicos em Reumatologia (BHPR) (2017)	Inglaterra	Espondiloartrite axial não-radiográfica, incluindo espondilite anquilosante. Exclui espondiloartrite periférica.	Sim, para doença ativa (BASDAI e escala visual (VAS) score ≥ 4 , apesar de tratamento com AINE). Evidência de efeito na progressão da doença radiográfica é limitada. Escolha depende da possibilidade de tratamento de manifestações extra-articulares, via e frequência de administrações.	Trocar por outro anti-TNF quando apropriado	Não há evidência suficiente para recomendar outros biológicos em espondiloartrite axial ou espondilite anquilosante.
Colégio Norte-Americano de Reumatologia/Associação Norte-Americana de Espondilite/Rede de Tratamento e Pesquisa em Espondiloartrite (SPARTAN)	Estados Unidos, Canada e Líbano	Espondiloartrite axial não-radiográfica, incluindo espondilite anquilosante.	Em adultos com espondilite anquilosante ativa apesar de tratamento com AINEs (recomendação forte a favor). Não se recomenda medicamentos específicos, com exceção dos casos em que há doença inflamatória intestinal ou irite recorrente.	Trocar por outros anti-TNF.	Não recomenda
Informações de cinco registros - Dinamarca (DANBIO), Suécia (SRQ/ARTIS), Finlândia (ROB-FIN), Noruega (NOR-DMARD), and Islândia (ICEBIO)	Dinamarca; Suécia; Finlândia; Noruega; Islândia	Espondiloartrite axial não-radiográfica, incluindo espondilite anquilosante.	Doença ativa, não responsiva a AINEs. Não faz recomendações a medicamentos específicos. Escolha tem sido condicionada pelo preço (os biossimilares tem sido escolhidos preferencialmente)	Trocar por outros anti-TNF	Uso muito baixo de secuquinumabe como etapa inicial após falha com AINE (menos de 10 entre 4.392 durante 6 anos).



Sociedade Francesa de Reumatologia (2018)	França	Espondiloartrite axial não-radiográfica, incluindo espondilite anquilosante.	Doença ativa, não responsiva a AINES. Não faz recomendações a medicamentos específicos. Escolha deve ser individualizada para cada paciente.	Troca por outro anti-TNF ou anti-IL-17	Não recomenda como conduta inicial após a falha de AINES
Consenso da Liga Contra o Reumatismo da Turquia (2018)	Turquia	Espondiloartrite axial não-radiográfica, incluindo espondilite anquilosante.	Doença ativa, não responsiva a AINES ou MMD sintéticos. Não faz recomendações a medicamentos específicos. Escolha deve ser individualizada para cada paciente	Troca por outro anti-TNF ou anti-IL-17	Não recomenda como conduta inicial após a falha de AINES

SEGURANÇA

Em avaliação de dados agregados de três estudos clínicos randomizados, controlados por placebo de fase 3 com acompanhamento de até 4 anos (MEASURE 1 a 3) de participantes com espondilite anquilosante (n=794) submetidos a tratamento com secuquinumabe em doses de 75, 150 ou 300 mg observou-se que a taxa de incidência de qualquer evento adverso ajustada pela exposição ao medicamento foi de 140,1 por 100 pacientes-ano e que a taxa de incidência de eventos adversos sérios ajustada pela exposição foi de 6,3 por 100-pacientes ano. As taxas após quatro anos se mantiveram similares às calculadas em estudo prévio de três anos de acompanhamento (146,8 e 6,2 por 100 pacientes-ano, respectivamente) (DEODHAR *et al.*, 2017). A porcentagem de descontinuidade de tratamento em função de qualquer evento adverso foi de 7,3% (58 participantes) (DEODHAR *et al.*, 2019). As consultas em registros governamentais de monitoramento e alertas sobre eventos adversos de medicamentos até abril de 2019 não recuperaram informações relacionadas a problemas sérios de segurança associados ao uso de secuquinumabe²⁰.

Infecções

Em revisão sistemática da literatura publicada até 2017 incluíram-se 25 estudos randomizados duplos-cegos, controlados por placebo com tempos de seguimento entre 12 e 30 semanas envolvendo pacientes com espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não-radiográfica ativas após tratamento com AINES ou medicamentos biológicos (2699 em tratamento com biológicos e 1828 em grupos que receberam placebo). Foram sistematizados estudos em que se utilizavam os anti-TNF adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe

²⁰ Os registros consultados foram: Governo Australiano. *Monitoring communications* <https://www.tga.gov.au/monitoring-communications>; Governo Reino Unido. *Vigilance, safety alerts and guidance* <https://www.gov.uk/topic/medicines-medical-devices-blood/vigilance-safety-alerts>; *MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program* (<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>)



pegol e outros três medicamentos biológicos pertencentes a outras classes terapêuticas, incluindo secuquinumabe. Pela avaliação de informações provenientes de 4527 pacientes (análise por intenção de tratar), foram identificados 16 casos de infecções sérias, sem chance relativa aumentada de infecções sérias pelo uso de medicamentos biológicos em relação a placebo (OR 1,42 IC 95% 0,58 a 3,47; $\text{Chi}^2=2,15$ e $I^2=0\%$). A diferença de risco não foi estatisticamente significativa quando se avaliaram, de forma separada, estudos em que se incluíram participantes com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) (21 estudos, $n=3906$) ou com espondiloartrite axial não-radiográfica (4 estudos, adalimumabe, etanercepte e infliximabe, $n=621$) (WANG; HE; SHUAI, 2017).

As infecções mais frequentes com o uso de secuquinumabe foram as do trato respiratório superior, com taxa de incidência ajustada pela exposição de 1,2 por 100 pacientes-ano. As infecções oportunistas (herpes zoster e candidíase esofágica) ocorreram em 0,1 por 100 pacientes-ano. Outros 13 casos de candidíase na mucosa ou cutânea foram registrados com taxa de incidência ajustada pela exposição de 0,7 por 100 pacientes-ano em quatro anos (DEODHAR *et al.*, 2019).

Neutropenia

A taxa de incidência de neutropenia ajustada pela exposição foi de 0,5 por 100 pacientes-ano em quatro anos. Foram registrados 9 casos leves e 5 moderados, mas nenhum levando ao abandono do tratamento (DEODHAR *et al.*, 2019).

Imunogenicidade

A evidência sobre a imunogenicidade resultante de tratamentos com medicamentos biológicos em pacientes com espondiloartrite axial e espondilite anquilosante e o impacto desse aspecto na farmacocinética, eficácia, segurança e tempo de tratamento sem perda de eficácia é bastante limitada, principalmente em função da marcante desproporção entre o número de estudos disponíveis para os diferentes medicamentos, da heterogeneidade de pacientes incluídos e dos métodos utilizados nesses estudos para mensuração desses desfechos, além da própria característica multifatorial das reações imunológicas. Segundo revisão sistemática de 2017 há um maior número de estudos, em sua maioria observacionais, envolvendo tratamentos com adalimumabe (27); etanercepte (17) e infliximabe (36), enquanto se observa escassez (1 a 7 estudos) ou ausência de estudos para os outros medicamentos. Para longe de tentar fazer qualquer exercício de comparabilidade entre diferentes esquemas de tratamento, detectaram-



se anticorpos neutralizantes²¹ em indivíduos tratados com diferentes medicamentos biológicos, identificando-se que, nesses indivíduos, há uma diminuição significativa da concentração sérica dos fármacos em relação a indivíduos que não apresentavam anticorpos. Observou-se também associação consistente entre diminuição de eficácia e a presença de anticorpos, quando se compararam efeitos de tratamentos com medicamentos biológicos em grupos de indivíduos com espondilite anquilosante em que se detectaram anticorpos e grupos sem anticorpos. Em relação à tolerância e segurança, as informações existentes refletem a experiência em um universo muito restrito de medicamentos e de maneira geral apontam para uma tendência à maior frequência de reações infusionais e de reações adversas em indivíduos para os quais se detectou a presença de anticorpos (STRAND *et al.*, 2017).

Em avaliação de dados agregados dos estudos MEASURE 1 a 4, identificou-se em um grupo de 1.163 pacientes com espondilite anquilosante e tratados com doses de 150 mg ou 300 mg de secuquinumabe por 52 semanas presença de anticorpos antisequinumabe em 0,68% deles (8 casos). Desses oito casos, um estava em tratamento concomitante com metotrexato e dois com sulfasalazina. Em nenhum dos casos identificou-se perda de eficácia ou impacto em parâmetros farmacocinéticos (DEODHAR *et al.*, 2018).

Incidência de uveíte ajustada pela exposição ao medicamento

Em avaliação *post hoc* de um agregado de dados dos estudos MEASURE 1, 2 e 3 e de dados de pós-comercialização calculou-se a taxa de incidência de uveíte ajustada pela exposição (TIUAE) ao medicamento (novos casos e agudizações) em indivíduos que receberam qualquer dose de secuquinumabe. Após dois anos de tratamento identificaram-se 26 casos de uveíte (3,3%) entre 794 indivíduos incluídos na análise (estudos clínicos), com 14 identificados como novos casos (1,8%) (a TIUAE foi de 1,4 (0,9 a 2,0) por 100 pacientes ano). O número de casos identificados na análise de pós-comercialização foi de 29 casos para uma TIUAE de 0,03 por 100 pacientes ano (DEODHAR *et al.*, 2018).

Incidência e exacerbações de doença de Crohn e colite ulcerativa

Em avaliação de dados agregados de dois estudos clínicos de fase 3 randomizados e controlados por placebo em que se incluíram participantes diagnosticados com espondilite anquilosante

²¹ Os anticorpos neutralizantes são anticorpos que defendem a célula de um antígeno, neutralizando qualquer possível efeito biológico, que o antígeno poderia provocar, já os anticorpos não neutralizantes ligam-se ao antígeno, mas não o neutralizam, são assim auxiliares do complemento e das células fagocíticas. Os anticorpos neutralizantes podem causar uma redução ou perda de eficácia ao se ligarem ao local ativo ou próximo dele, podem ainda induzir mudanças conformacionais, levando a perda de eficácia farmacológica (SEBASTIÃO, 2017).



grave e ativa e que receberam secuquinumabe em doses de 75 a 150 mg por 16 semanas (n=394), foram registrados 2 casos de doença de Crohn, com dois relatos de exacerbações e 1 caso de colite ulcerativa em indivíduos que receberam o medicamento. No grupo que recebeu placebo por 16 semanas não foram relatados casos das doenças. Após 2 anos de seguimento, registraram-se 8 casos de doença de Crohn, com 3 relatos de exacerbações (taxa de incidência ajustada pela exposição ao medicamento 0,77 IC 95% 0,33 a 1,51) e 3 casos de colite ulcerativa com 1 relato de exacerbação (taxa de incidência ajustada pela exposição ao medicamento 0,29 IC 95% 0,06 a 0,84) (DEODHAR *et al.*, 2016). Após 4 anos de seguimento e agregando dados do estudo MEASURE 3, observaram-se taxas de incidência ajustada pela exposição que variaram entre 0,1 e 0,4 por 100 pacientes-ano (DEODHAR *et al.*, 2019).

Eventos cardiovasculares maiores

A taxa de incidência de eventos cardiovasculares maiores, ajustada pela exposição, foi de 0,6 por 100 pacientes-ano em quatro anos (DEODHAR *et al.*, 2019). Em estudo piloto com 18 pacientes diagnosticados com espondiloartrite periférica não se demonstraram diferenças entre os níveis de inflamação das paredes vasculares da aorta ascendente e carótidas quando avaliados por tomografia por emissão de pósitrons (¹⁸F-FDG PET/CT) na linha de base e após três meses de tratamento com secuquinumabe na dose de 300 mg (1 vez por semana até a quarta semana e depois 1 vez por semana) (MENS *et al.*, 2017).

Malignidades

Foram registrados 9 casos (0,5 por paciente-ano em quatro anos), dos quais 6 de tumores malignos não-hematológicos; 2 não hematológicos, não especificados e 1 tumor maligno hematológico (DEODHAR *et al.*, 2019).



5.3 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização, que foi avaliada segundo as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Na análise de custo-minimização parte-se do princípio que a efetividade das intervenções comparadas é considerada equivalente. Nesse estudo assume-se que os medicamentos biológicos anti-TNFs (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe), que atualmente constituem a conduta inicial após a falha com AINEs ou medicamentos modificadores da doença sintéticos, seriam equivalentes ao secuquinumabe nessa etapa do tratamento. Segundo o demandante: tratamento com secuquinumabe demonstra *“eficácia similar à dos agentes biológicos anti-TNF e segurança equivalente ao placebo”*.

A avaliação econômica parte de busca estruturada na literatura orientada por pergunta de pesquisa ampla em que se direciona a busca para adultos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) ativa, sem delimitar comparadores ou desfechos em saúde relevantes para a doença. De acordo com os critérios de elegibilidade constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de espondilite anquilosante, são elegíveis para receber medicamentos modificadores da doença biológicos, indivíduos tanto com espondilite anquilosante quanto com espondiloartrite axial não radiográfica e com ASDAS > 2,1 ou BASDAI 4 e dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor, além de falha terapêutica com o uso de AINE ou, no caso de artrite periférica, falha com sulfassalazina (ou metotrexato). Dessa forma, a população incluída na pergunta de pesquisa é um subgrupo dos pacientes elegíveis para receber medicamentos biológicos no contexto dessa doença, sendo o PCDT do Ministério da Saúde. Ainda com relação à população, não se utiliza secuquinumabe em indivíduos com colite ulcerativa e Doença de Crohn, comorbidades que acometem pessoas com espondiloartrites. Como se demonstra ao longo de parecer técnico-científico não há evidência de eficácia ou segurança relacionada ao uso de secuquinumabe em indivíduos com espondiloartrite axial não radiográfica. Dessa forma, a questão não é saber se o medicamento secuquinumabe é seguro e eficaz no tratamento de espondilite anquilosante ativa em adultos, mas sim determinar se deve constar, de forma intercambiável com medicamentos anti-TNFs, como conduta inicial após comprovada manutenção de atividade da doença apesar do uso adequado de anti-inflamatórios não esteroidais ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos.

Em relação aos desfechos clínicos, importante ressaltar que somente grupos tratados com doses de ataque por via intravenosa de secuquinumabe, esquema não aprovado no Brasil, atingiram escores ASAS remissão parcial com diferença estatística em relação ao grupo que recebeu placebo. Os grupos que recebem doses de 150 mg por via subcutânea não atingem ASAS remissão parcial com diferença estatística em relação ao grupo que recebeu placebo. Em duas revisões sistemáticas (MACHADO *et al.*, 2018 e MAXWELL *et al.*, 2015), citadas anteriormente, demonstra-se que pacientes tratados com anti-TNFs atingem o escore ASAS remissão parcial em



proporções estatisticamente diferentes das registradas para os grupos que receberam placebo. Em relação às proporções de indivíduos que atingem escore ASDAS compatível com doença inativa registram-se porcentagens de 24% para grupos tratados com secuquinumabe 150 mg por via subcutânea após um ano, enquanto que para anti-TNFs essas porcentagens variam entre 24 e 40%.

Nas cinco metanálises em rede incluídas nesse parecer técnico-científico o medicamento infliximabe na dose de 5 mg foi associado a uma maior probabilidade de ser o melhor tratamento quando se avaliaram os desfechos ASAS 20 e ASAS 40 em três desses estudos (CHEN *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2016-B e BETTS *et al.*, 2016). Em outra metanálise em rede desenvolvida pelo grupo de Baeten e colaboradores (2016), tratamentos com infliximabe foram associados a maiores probabilidades de diminuição de atividade da doença medida pelo escore BASDAI. Os esquemas posológicos para esses medicamentos também são diferentes, com alguns relacionados a usos mais frequentes e com menor espaçamento de tempo que outros. Dessa forma, não se demonstra de forma inequívoca que esses medicamentos têm a mesma efetividade e, portanto, não se justifica a escolha de um estudo de custo-minimização para a avaliação econômica desses medicamentos.

A perspectiva do estudo está correta, os valores selecionados para os medicamentos estão compatíveis com os praticados em compras públicas, do Ministério da Saúde, e as posologias dos tratamentos estão de acordo com as preconizadas no PCDT de espondilite anquilosante. Os cálculos dos custos dos tratamentos por ano estão corretos e o demandante considerou somente os custos de aquisição dos medicamentos na análise. Assim fazendo calcula e compara os custos dos tratamentos para cada medicamento por paciente por ano.

Quadro 3 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-minimização	Inadequado. Os medicamentos não são intercambiáveis segundo os critérios estabelecidos no PCDT para a doença. Metanálises em rede apontam para uma maior probabilidade de tratamentos com anti-TNF serem mais efetivos.
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Adequado	O demandante submete uma metanálise em rede em que se comparam as alternativas terapêuticas já incorporadas ao SUS à intervenção em análise, apesar de não elaborar pergunta de pesquisa em que se apontam esses comparadores.
População em estudo e subgrupos	Adequado com ressalvas	A população elegível para receber medicamentos biológicos, segundo PCDT



		do Ministério da Saúde, é composta por indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante. Os estudos com secuquimabe envolvem somente indivíduos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque). A população incluída nos estudos apresentados pelo demandante possui os mesmos critérios para receber biológicos estabelecidos no PCDT (ASDAS > 2,1 ou BASDAI 4 e dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor e falha a tratamentos prévios).
Desfecho(s) de saúde utilizados	Adequados com ressalvas	O demandante inclui desfechos ASAS 20, ASAS 40 e BASDAI na metanálise em rede. Não discute, entretanto, a remissão da doença, como se expressa pelos desfechos ASAS remissão parcial e ASDAS (doença inativa).
Horizonte temporal	Inadequado	A doença é crônica e os tratamentos estão relacionados a taxas de falhas e abandono ao longo do tempo. Há estudos observacionais com longos tempos de acompanhamento.
Taxa de desconto	Não se aplica	
Perspectiva da análise	Adequada	A análise foi realizada na perspectiva do SUS
Medidas da efetividade	Não se aplica	-
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica	-
. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Adequado com ressalvas	Os valores dos medicamentos são compatíveis com os praticados nas compras públicas. As posologias dos tratamentos são as preconizadas no PCDT para a doença. Não são considerados custos com tratamentos de eventos adversos.
. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Adequado	A moeda utilizada foi o real
. Método de modelagem	Não se aplica	-



Pressupostos do modelo	Inadequado	Não há sustentação teórica para a escolha de um estudo de custo-minimização. O modelo mais adequado seria de custo-efetividade, a doença tem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Adequado	Análise de sensibilidade univariada utilizando os parâmetros: números de semanas no calendário; peso corporal médio e custo de aquisição dos comparadores

Partindo dos pressupostos estabelecidos pelo demandante estabelece-se, como resultado da análise, o tratamento com secuquinumabe como o menos custoso por paciente por ano com um valor de R\$ 9.510,00 no primeiro ano e R\$ 7.608,00 no segundo ano, sem os custos das doses de indução, quando aplicável. Os custos dos outros tratamentos e as diferenças em relação aos calculados para secuquinumabe estão apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Custos estimados para os tratamentos com biológicos por paciente por ano

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

Fonte: processo [25000.047642/2019-11](#)

O demandante apresentou análise de sensibilidade univariada em que investigou a variação de três parâmetros nos resultados apresentados no caso base (**Tabela 4**). Os parâmetros avaliados foram o número de semanas consideradas em um ano, construindo um cenário para 52 semanas ao invés de 48 como utilizado no caso base; o peso corporal médio utilizado para fazer o cálculo da dose de infliximabe, diminuindo-o para 60Kg e redução de 10% no custo de aquisição dos outros medicamentos biológicos. Em todos os cenários alternativos construídos na análise de sensibilidade secuquinumabe se mantém como o tratamento com o menor custo entre os biológicos.



5.4. Análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de 5 anos na perspectiva do SUS, comparando dois cenários, um dos quais representa a situação atual de tratamento da doença, com secuquinumabe considerado como conduta após falha com um biológico anti-TNF, e um segundo cenário em que secuquinumabe é considerado como conduta após falha com anti-inflamatórios não esteroidais ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos de forma intercambiável com biológicos anti-TNF.

Para estimar o quantitativo de indivíduos elegíveis a receber os tratamentos no primeiro ano da simulação o demandante partiu de informações da base de dados do DATASUS sobre o quantitativo de indivíduos em uso de medicamentos biológicos no ano de 2018 para tratamento de espondilite anquilosante construindo um cenário base (ano base). Para adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe, as distribuições do quantitativo total de indivíduos entre grupos que nunca haviam utilizado biológicos e grupos com falhos de um ou dois cursos de tratamentos com biológicos foi também extraída do sistema de informações do DATASUS. Para certolizumabe pegol e secuquinumabe, incorporados há menos tempo para a doença, essa distribuição entre não falhos e falhos de tratamentos prévios com biológicos foi estimada utilizando-se um modelo de Markov, com ciclos de um ano (**Figura 3**).



Figura 3 – Modelo de Markov apresentado pelo demandante. Fonte: processo [25000.047642/2019-11](#)

No modelo se expressa o fluxo de tratamento proposto para indivíduos com espondilite anquilosante, considerando o algoritmo previsto em PCDT de trocas entre medicamentos biológicos, até uma terceira falha. No modelo se prevê a possibilidade de permanecer em fase de manutenção com um medicamento ou proceder para tratamentos com outros medicamentos biológicos após comprovada falha. Para adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe as taxas de migração para outros tratamentos após falha foram estimadas a partir de informações extraídas do DATASUS e para certolizumabe pegol e secuquinumabe essas taxas foram arbitradas em 10% e 25%, respectivamente, sem, entretanto, citar alguma fonte teórica que embasasse a escolha desses números. O modelo de Markov foi utilizado tanto para estimar a distribuição entre falhos e não falhos de tratamentos com biológicos para certolizumabe pegol e secuquinumabe no primeiro ano, como já descrito, quanto para estimar a progressão dos tratamentos de indivíduos elegíveis para receber biológicos ao longo dos cinco anos, dada a possibilidade de até duas trocas entre medicamentos após falha. Os padrões anuais de migração utilizados no modelo foram apresentados pelo demandante na **Tabela 5**. Assumem-se as



mesmas taxas anuais para as trocas após falha do segundo biológico (migração para terceiro medicamento biológico).

Tabela 5 – Padrões de migração entre diferentes tratamentos com medicamentos biológicos

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

Fonte: processo 25000.047642/2019-11

Com informações extraídas do DATASUS e simulação de um ciclo anual no modelo apresentado o demandante estimou o número de indivíduos elegíveis para receber os medicamentos no ano base da simulação. O demandante desagrega essa informação para cada medicamento, apresentando o número de novos entrantes, número de falhos no ciclo de um ano e aqueles que se mantém em tratamento com o mesmo medicamento nesse período (ciclo de um ano). O número de novos entrantes também foi estimado com informações extraídas do DATASUS para o ano de 2018. As taxas de distribuição dos novos entrantes entre os diferentes tratamentos disponíveis também foram apresentadas pelo demandante e se basearam em informações extraídas do DATASUS para o ano de 2018, com exceção da estabelecida para secuquinumabe quando considerado em primeira etapa de tratamento, que foi arbitrada pelo demandante em 30%.

O crescimento da população elegível a partir do ano base é de 1% em relação ao ano anterior, o que, segundo o demandante, reflete a taxa de crescimento populacional do Brasil. O demandante não faz referência ao número de indivíduos que sai a cada ciclo (após a terceira falha ou por morte). O demandante não discute a plausibilidade do uso da taxa de crescimento populacional no contexto epidemiológico da doença, ou mesmo da série histórica de aumento de volume de consumo desses medicamentos para a doença no SUS.

Partindo desses pressupostos os números totais de indivíduos elegíveis para receber os medicamentos ao longo de cinco anos varia entre 30.925 no primeiro ano até 51.378 no quinto ano em ambos os cenários. No cenário em que secuquinumabe é considerado somente após a falha de biológicos anti-TNF, como se preconiza atualmente, o consumo de adalimumabe e etanercepte correspondiam a 71% do consumo total de medicamentos no cenário base enquanto o de secuquinumabe representava 6%. Ao longo de cinco anos o consumo de adalimumabe representa 31% do consumo total, enquanto o etanercepte e de secuquinumabe



ficam em 19%. Então a taxa de migração para secuquinumabe após falhas é bastante significativa no modelo elaborado pelo demandante.

No segundo cenário o consumo de adalimumabe se inicia no primeiro ano em 46%; o de etanercepte em 25% e o de secuquinumabe em 6%. Após cinco anos há uma queda nos consumos de adalimumabe e etanercepte, para 26% e 18%, respectivamente seguida por um aumento no consumo de secuquinumabe para 27%.

Os custos considerados foram somente os custos diretos com a aquisição dos medicamentos de acordo com as posologias preconizadas no PCDT para a doença. Os custos dos tratamentos por paciente foram calculados para o primeiro e segundo anos e são compatíveis com os praticados em compras públicas pelo Ministério da Saúde (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Custo anual do tratamento por paciente e custo unitário de medicamentos biológicos utilizados no tratamento de espondilite anquilosante.

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

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

Fonte: processo 25000.047642/2019-11

Uma vez estabelecida a população elegível ao longo de cinco anos para cada medicamento e os custos anuais dos tratamentos para o primeiro e segundo anos calculam-se os valores previstos para ambos os cenários. O impacto orçamentário incremental foi calculado pela subtração dos gastos previstos para o primeiro cenário em relação aos gastos projetados para o segundo cenário. Assim fazendo obtém-se impactos incrementais de -6 milhões no primeiro ano (economia) e de -21 milhões no segundo ano (economia), para um impacto orçamentário incremental durante cinco anos de -77 milhões de reais. Isso significa que oferecer secuquinumabe logo após a falha com anti-inflamatórios não esteroidais ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos em paridade com medicamentos biológicos anti-TNF representaria uma economia de 77 milhões de reais em cinco anos no tratamento de espondilite anquilosante (**Tabela 7**).



Tabela 7 – Impacto orçamentário incremental em cinco anos resultante da alteração da conduta de tratamento com medicamentos biológicos atualmente preconizada no PCDT para a doença.

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

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

Fonte: processo 25000.047642/2019-11

O demandante submeteu análises de sensibilidade univariada e bivariada, construindo cenários alternativos pela variação de parâmetros utilizados como pressupostos na análise de impacto orçamentário apresentada. Os parâmetros avaliados e os intervalos de variação são apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8 – Parâmetros e intervalos de variação utilizados nas análises de sensibilidade.

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

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

O parâmetro avaliado que mais influenciou os resultados obtidos no cenário base foi a porcentagem de pacientes em utilização de secuquinumabe, para uma redução de 10% obtém-se uma economia de 51 milhões de reais em cinco anos, enquanto que para um aumento de 20% a economia projetada seria de 102 milhões de reais em cinco anos. Nenhum dos outros parâmetros, dentro das amplitudes de variação propostas, alterou o resultado obtido no caso base, ou seja, economia para o sistema com reposicionamento de secuquinumabe na conduta prevista no PCDT de tratamento da doença.



6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A Agência inglesa (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*) recomenda a utilização de secuquinumabe em adultos com espondilite anquilosante (critérios de Nova lorque) ativa falhos a tratamento adequado com AINE ou com medicamentos modificadores da doença sintéticos ou biológicos da classe dos anti-TNF. A Agência Nacional Canadense (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*) recomenda o uso de secuquinumabe para adultos com espondilite anquilosante (critérios de Nova lorque) ativa que não responderam à terapia convencional (com AINE) ou não responsivos a anti-TNF. O Departamento de Saúde australiano (*Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS*) recomenda o uso de secuquinumabe para espondilite anquilosante ativa após falha com o tratamento convencional (AINES) ou após falha com biológicos da classe dos anti-TNF. A Agência Escocesa (*Scottish Medicine Consortium - SMC*) recomenda o uso de secuquinumabe em espondilite anquilosante ativa em adultos não responsivos a AINE ou a biológicos anti-TNF.

7. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de secuquinumabe para tratamento espondilite anquilosante se baseia em revisões sistemáticas de estudos controlados randomizados, entre as quais uma de boa qualidade metodológica, e em estudos controlados randomizados contra placebo com baixo risco de viés. De forma complementar foram avaliados estudos de comparação indireta entre medicamentos biológicos, metanálises em rede e estudos observacionais. Pode-se afirmar, com alto grau de confiança, que tratamentos por 16 semanas com secuquinumabe 150 mg por via subcutânea sem dose de ataque (esquema aprovado no Brasil) em grupo misto de adultos falhos a AINE ou a um curso de tratamento com agente biológico anti-TNF com espondilite anquilosante ativa (critérios de Nova lorque) é mais eficaz, com diferença estatística, que placebo em relação à proporção de pacientes que respondem ao tratamento segundo os critérios ASAS20, ASAS40 e ASAS 5/6, mas não para a proporção de indivíduos que atingem remissão parcial da doença (ASAS remissão parcial). Somente atingem remissão parcial indivíduos que recebem doses de ataque tanto para esquemas de administração de doses de 150 mg ou 300 mg. Com menor grau de confiança afirma-se que as magnitudes dos efeitos nesses desfechos se mantêm por até quatro anos de tratamento com doses de 150 mg por via subcutânea. É alto o grau de confiança em que tratamentos por via subcutânea com secuquinumabe 150 mg sem doses de ataque por 16 semanas sejam mais eficazes que placebo, com diferença estatística, na diminuição da atividade da doença (score BASDAI) cuja magnitude atinge relevância clínica. Da mesma forma e com o mesmo grau de certeza, esse esquema de tratamento é mais eficaz quando se avaliam melhoras na capacidade funcional (BASFI) e qualidade de vida. Além disso, indica-se, com menor grau de confiança, que secuquinumabe tem efeitos benéficos no aumento da densidade mineral óssea, diminuição de



sinais objetivos de inflamação como demonstradas em exame de imagem por ressonância magnética e na manutenção da inatividade da doença após 16 semanas de tratamento (score ASDAS). É incerto o efeito do medicamento na progressão radiográfica da doença, em função do curto período de seguimento e do delineamento dos estudos em que se avaliam esses desfechos. É possível que esses efeitos sejam semelhantes entre subgrupos falhos de AINE e que nunca haviam se tratado com biológicos e subgrupos falhos de um tratamento com biológico, mas a hipótese deve ser confirmada em estudo controlado randomizado. Em relação à segurança destacam-se as exacerbações de colite ulcerativa e doença de Crohn em indivíduos tratados com secuquinumabe, que não tem indicação para tratamento de doenças inflamatórias intestinais crônicas.

Em relação aos medicamentos biológicos anti-TNF é alta a confiança de que são mais eficazes que placebo em tratamentos que variam entre 12 e 24 semanas, com diferença estatisticamente significativa, em adultos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) e adultos com espondiloartrite axial não radiográfica (critérios ASAS) em relação à proporção de pacientes que respondem ao tratamento segundo os critérios ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 e em relação a pacientes que atingem remissão da doença (ASAS remissão parcial). As proporções de indivíduos que atingem esses critérios são semelhantes, em magnitude, às observadas nos estudos com secuquinumabe. Em relação aos outros escores, é alta a confiança de que tratamentos com anti-TNF por 12 a 24 semanas proporcionem melhoras clinicamente significativas e estatisticamente diferentes das observadas para placebo nos escores ASDAS, BASDAI e BASFI para adultos com espondiloartrite axial não radiográfica e com espondilite anquilosante. Aponta-se, com baixa confiança, que tratamentos com biológicos anti-TNF diminuem ou reverterem o dano estrutural em indivíduos com espondilite anquilosante em tratamento por mais de seis anos.

Evidências em relação às condutas nos casos de falha terapêutica a AINE ou a biológicos são escassas, mas, de maneira geral, recomenda-se, por meio de consensos de Sociedades Médicas, que após falha terapêutica a AINE institua-se tratamento com biológico anti-TNF.

Nas cinco metanálises em rede avaliadas os resultados apontam, em quatro delas, para maiores probabilidades de se atingirem os critérios ASAS20, ASAS 40 e diminuições em BASDAI com tratamentos com infliximabe 5 mg. Em uma delas não se demonstra diferença entre anti-TNF e anti-IL-17 quando se avaliam ASAS20 e ASAS40. Nos três estudos de comparação indireta entre dois medicamentos, secuquinumabe se demonstrou a melhor opção em um deles, quando comparado a adalimumabe, em um segundo, não apresentou diferenças entre adalimumabe e secuquinumabe e no terceiro não se identificaram diferenças entre adalimumabe e golimumabe.

Dessa forma, em função da comprovada eficácia e segurança de tratamentos com medicamentos biológicos anti-TNF em adultos com espondiloartrite axial não radiográfica, espondilite anquilosante e espondiloartrite periférica, inclusive em desfechos relacionados à remissão das doenças; em função da possibilidade de tratamento, com medicamentos anti-TNF, de colite ulcerativa e doença de Crohn, que são manifestações sistêmicas presentes nas espondiloartrites; 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, entende-se que a utilização exclusiva de MMCD biológicos anti-TNF como conduta inicial após falha com AINE ou MMCD sintético, mantendo-se secuquinumabe como conduta após a falha de um biológico anti-TNF esteja de acordo com a melhor evidência disponível atualmente.

8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes em sua 79ª reunião ordinária, no dia 03 de julho de 2019, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar de não incorporação de secuquinumabe na primeira etapa da linha de biológicos para tratamento de espondilite anquilosante.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M, Mpofo S, Richards HB; MEASURE 1 Study Group; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066. PubMed PMID: 26699169.

Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, Readie A, Martin R, Mpofo S, Richards HB; MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1070-1077. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730. Epub 2016 Dec 13. PubMed PMID: 27965257.

Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, Braun J, Wei JC, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B; MEASURE 1 Study Group. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jan-Feb;36(1):50-55. Epub 2017 May 15. PubMed PMID: 28516874.

Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 19. doi: 10.1093/rheumatology/key375. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30590813; PubMed Central PMCID: PMC6477523.

Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, Readie A, Richards HB, Porter B; Measure 2 Study Group. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jul;69(7):1020-1029. doi: 10.1002/acr.23233. Epub 2017 Jun 7. PubMed PMID: 28235249; PubMed Central PMCID: PMC5518281.

Marzo-Ortega H (2017-B), Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Delicha EM, Rohrer S, Richards H. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open*. 2017 Dec 28;3(2):e000592. doi:10.1136/rmdopen-2017-000592. eCollection 2017. PubMed PMID: 29435364; PubMed Central PMCID: PMC5761290.

Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, SAT0283 Secukinumab 150 mg provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 4-year results from the phase III trial, measure 2 *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:1005.

Baraliakos X, Schiff M, Pavelka K, Martin R, Porter B, Gaillez C. Secukinumab Sustains Individual Clinical Responses over Time in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 2-Year Results from a Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).

Deodhar A, Dominique Baeten, Ricardo Blanco, Joachim Sieper, Ruvie Martin, Brian Porter, Hanno Richards. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in anti-tnf-naive patients and those previously exposed to anti-tnf therapy: 52-week results



from two international phase 3 trials. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. Volume 22, Number 3, (137:138), April 2016.

Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, Andersson M, Porter B, Richards HB; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):571-592. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210023. Epub 2016 Aug 31. PubMed PMID: 27582421.

Braun J, Sieper J, Landewé RBM, Baraliakos X, Miceli-Richard C, Martin R, Porter B, Gandhi K, van der Heijde D. Secukinumab Demonstrates Rapid and Sustained Efficacy in Ankylosing Spondylitis Patients with Normal or Elevated Baseline CRP Levels: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10).

Wei JC, Baeten D, Sieper J, Deodhar A, Bhosekar V, Martin R, Porter B. Efficacy and safety of secukinumab in Asian patients with active ankylosing spondylitis: 52-week pooled results from two phase 3 studies. *Int J Rheum Dis*. 2017 May;20(5):589-596. doi: 10.1111/1756-185X.13094. Epub 2017 May 25. Erratum in: *Int J Rheum Dis*. 2017 Jul;20(7):911. PubMed PMID: 28544533.

Kishimoto M, Taniguchi A, Fujishige A, Kaneko S, Haemmerle S, Porter BO, Kobayashi S. Efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with active ankylosing spondylitis: 24-week results from an open-label phase 3 study (MEASURE 2-J). *Mod Rheumatol*. 2019 Jan 3:1-9. doi: 10.1080/14397595.2018.1538004. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30334633.

Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, Pricop L, Andersson M, Readie A, Porter B. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 22;19(1):285. doi: 10.1186/s13075-017-1490-y. PubMed PMID: 29273067; PubMed Central PMCID: PMC5741872.

Pavelka K (2017-B), Kivitz AJ, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, Slade A, Wang Y, Rohrer S, Porter B. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 2-Year Results from a Phase 3 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10).

Kivitz AJ, Pavelka K, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, Wang Y, Porter B, Stefanska A, Rohrer S, Richards H. Sustained Improvements in Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis and Reassuring Safety with Secukinumab 300mg: 3-Year Results from a Phase 3 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (suppl 10).

Kivitz AJ (2018-B), Wagner U, Dokoupilova E, Supronik J, Martin R, Talloczy Z, Richards HB, Porter B. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec; 5 (2):447-462. doi: 10.1007/s40744-018-0123-5. Epub 2018 Aug 18. PubMed PMID: 30121827; PubMed Central PMCID: PMC6251842.

Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016



Mar;95(11):e3060. doi:10.1097/MD.0000000000003060. Review. PubMed PMID: 26986130; PubMed Central PMCID: PMC4839911.

Chen Y (2016-B), Zhang D, Liu H, Zhou D: Anti-TNF α agents and interleukin-17A inhibitor secukinumab have similar effects in improvement of ASAS20, ASAS40, and safety: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(11):20668-20673.

Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017 Jul;36(7):1569-1577. doi: 10.1007/s10067-017-3693-7. Epub 2017 May 28. Review. PubMed PMID: 28551823.

Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, Ganguli A. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther.* 2016 Dec; 3 (2):323-336. Epub 2016 Jul 25. PubMed PMID: 27747581; PubMed Central PMCID: PMC5127962.

Baeten, D., Mease, P., Strand, V., McInnes, I., Thom, H., Kanters, S., Jugl, S. (2016). SAT0390 - Secukinumab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: Comparative Effectiveness Results versus Currently Licensed Biologics from a Network Meta-Analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(Suppl 2), 809.2–810. doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.2044

Maksymowych WP, Strand V, Nash P, Thom H, Karabis A, Gandhi K, Porter B, Jugl S. Comparative Effectiveness of Secukinumab and Adalimumab in Ankylosing Spondylitis As Assessed By Matching-Adjusted Indirect Comparison: An Analysis Based on All Pivotal Phase 3 Clinical Trial Data [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).

Betts, K. A. (2016-B), Mittal, M., Song, J., Skup, M., & Joshi, A. (2016). OP0115 Relative Efficacy of Adalimumab versus Secukinumab in Active Ankylosing Spondylitis: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(Suppl 2), 98.2–99. doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.2754

Maksymowych WP, Choy E, Yazici Y, Walsh JA, Thom H, Kalyvas C, Fox T, Gandhi K, Jugl S. Comparative Effectiveness of Secukinumab and Golimumab in Ankylosing Spondylitis: Assessed By Matching-Adjusted Indirect Comparison Using Pivotal Phase 3 Clinical Trial Data [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10).

Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, Van den Bosch F, Falzon L, Ramiro S. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2017 Jan 27;3(1):e000396. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000396. eCollection 2017. PubMed PMID: 28176964; PubMed Central PMCID: PMC5278329.

Machado AR, Rodrigues Manica S, Leite Silva J, Pimentel-Santos F, Tavares Costa J, Vieira-Sousa E. The Effect of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Targeting Disease Remission in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Literature Review [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10).



Wei, J. C.-C., Baeten, D. L., Geusens, P., Porter, B., Martin, R., & Richards, H. (2015). AB0742 Intravenous Loading and Subcutaneous Maintenance with Secukinumab Provides Sustained Improvement in Multiple Measures of Disease Activity in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis: 52-Week Data From the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Measure 1 Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(Suppl 2), 1146.3–1147. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.3066

Braun J, Sieper J, Aelion J, et al AB0743 Secukinumab Improves Multiple Parameters of Disease Activity in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis Through 52 Weeks of Subcutaneous Therapy: Data From the Phase 3 Measure 2 Study *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:1147.

Gentileschi S, Vitale A, Rigante D, Lopalco G, Emmi G, Orlando I, Di Scala G, Sota J, Fabiani C, Frediani B, Galeazzi M, Lapadula G, Iannone F, Cantarini L. Prompt Clinical Response to Secukinumab in Patients with Axial Spondyloarthritis: Real Life Observational Data from Three Italian Referral Centers. *Isr. Med. Assoc. J.* 2018 Jul;20(7):438-441. PubMed PMID: 30109794.

Martinis F, Caimmi C, Carletto A, et al AB0833. Real-world efficacy and safety of secukinumab: data from Verona's cohort *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77:1544-1545.

Emery P, Anna Halliday, Steffen Jugl, Soniya Mokashi, Brian Porter, Ruvie Martin, Bintu Sherif, Nicole Williams, Helena Marzo-Ortega, 107. Long-term efficacy of secukinumab conditional on response status at week 12: analysis in tumour necrosis factor α inhibitor-naïve and tumour necrosis factor α inhibitor inadequate responder patients with active ankylosing spondylitis, *Rheumatology*, Volume 56, Issue suppl_2, April 2017, kex062.107.

Robertson, J., Tindell, A., Crosbie, D., & Siebert, S. (2018). 190. Real-world experience of secukinumab for psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Rheumatology*, 57(suppl_3). doi:10.1093/rheumatology/key075.414.

Emery P, Baeten D, Deodhar A, e colaboradores. SAT0410. Secukinumab Improves Physical Function and Quality of Life in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 2-Year Data from Measure 1, A Phase 3 Randomised Trial *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:818.

Kvien T, Deodhar A, Gossec L e colaboradores. THU0393. Secukinumab provides sustained reduction in fatigue in patients with ankylosing spondylitis through 3 years: long-term results of two randomised double-blind placebo-controlled phase 3 studies *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:355-356.

Rodrigues-Manica S, Leite Silva J, Machado A, e colaboradores. AB0845. The effect of biologic disease-modifying antirheumatic drugs patient reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis; a systematic literature review and a call for action. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77:1550-1551.

Baraliakos X, Braun J, Sieper J, e colaboradores. THU0233 Secukinumab Reduces Sacroiliac Joint and Spinal Inflammation in Patients with Ankylosing Spondylitis: MRI Data from a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (MEASURE 1) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:281.



Ashany D, Stein EM, Goto R, Goodman SM. The Effect of TNF Inhibition on Bone Density and Fracture Risk and of IL17 Inhibition on Radiographic Progression and Bone Density in Patients with Axial Spondyloarthritis: a Systematic Literature Review. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019 Mar 12;21(5):20. doi: 10.1007/s11926-019-0818-9.Review. PubMed PMID: 30868279.

Braun J, Buehring B, Baraliakos X, Gensler LS, Porter B, Shete A, Quebe-Fehling E, Haemmerle S. Bone Mineral Density and Serum Biomarkers of Bone Turnover in Ankylosing Spondylitis Patients Treated with Secukinumab: 2-Year Data from the Pivotal Phase 3 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10).

Baraliakos X, Braun J, Widmer A, Das Gupta A, Readie A, Porter B, Gaillez C. Shift Analysis of Spinal Radiographic Progression after 2 Years of Secukinumab in Ankylosing Spondylitis – Detailed Results from a Phase 3 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10).

Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, Landewé R. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015 Jan;74(1):52-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204055. Epub 2013 Aug 16.

Zong HX, Xu SQ, Tong H, Wang XR, Pan MJ, Teng YZ. Effect of anti-tumor necrosis factor α treatment on radiographic progression in patient with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2019 May;29(3):503-509. doi: 10.1080/14397595.2018.1525017. Epub 2019 Jan 3. PubMed PMID: 30220240.

Heijde D, Baraliakos X, Hermann KA, et al Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:699-705.

Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, Beutler A, Zhou Y, Xu S, Hsu B. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1107-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203075. Epub 2013 May 3. PubMed PMID: 23644549; PubMed Central PMCID: PMC4033110.

Maas F, Arends S, Wink FR, Bos R, Bootsma H, Brouwer E, Spoorenberg A. Ankylosing spondylitis patients at risk of poor radiographic outcome show diminishing spinal radiographic progression during long-term treatment with TNF- α inhibitors. *PLoS One.* 2017 Jun 22;12(6):e0177231. doi: 10.1371/journal.pone.0177231. eCollection 2017. PubMed PMID: 28640818; PubMed Central PMCID: PMC5480831.

Maas F (2017-B), Arends S, Brouwer E, Essers I, van der Veer E, Efte M, van Ooijen PMA, Wolf R, Veeger NJGM, Bootsma H, Wink FR, Spoorenberg A. Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Jul;69(7):1011-1019. doi: 10.1002/acr.23097. Epub 2017 Jun 9. PubMed PMID: 27696754.

Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, de Hooge M, Micheroli R, Exer P, Kissling RO, Tamborrini G, Wildi LM, Nissen MJ, Zufferey P, Bernhard J, Weber U, Landewé RBM, van der Heijde D, Ciurea A; Rheumatologists



of the Swiss Clinical Quality Management Program. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):63-69. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211544. Epub 2017 Sep 22. PubMed PMID: 28939631; PubMed Central PMCID: PMC5754737.

Emery P, Van Keep M, Beard S, Graham C, Miles L, Jugl SM, Gunda P, Halliday A, Marzo-Ortega H. Cost Effectiveness of Secukinumab for the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2018 Aug;36(8):1015-1027. doi: 10.1007/s40273-018-0675-9. PubMed PMID: 29797186; PubMed Central PMCID: PMC6021464.

Marzo-Ortega H (2017-C), Halliday A, Jugl S, Mokashi S, Gunda P, [Graham CN](#), [Miles L](#), Beard S, van Keep M. The cost-effectiveness of secukinumab versus tumour necrosis factor alpha inhibitor biosimilars for ankylosing spondylitis in the UK. Poster presented at the British Society for Rheumatology 2017; April 25, 2017. Birmingham, UK.

Djambazov, Slaveyko & Vekov, Toni. Incremental cost-effectiveness analysis of biological drug therapies for the treatment of ankylosing spondylitis in Bulgaria, *Value in Health* (2017) 20:5 (A221). Date of Publication: 1 May 2017. 10.13140/rg.2.2.23988.45449.

Navarro-Compán V, Plasencia-Rodriguez C, De Miguel E, Diaz del Campo P, Balsa A, Gratacos-Masmitja J. Efficacy of Switching Biological Dmards in Patients with Axial Spondyloarthritis: Results from a Systematic Literature Review [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10).

Tunc SE, Sari I, Inman RD, Haroon N. Multidrug Resistant AxSpA: No Advantage of Switching Class in Patients with Inadequate Response to Two Prior TNFi Agents [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (suppl 10).

Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E, Becciolini A, Benucci M, Gobbi FL, Guiducci S, Foti R, Mosca M, Goletti D. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Oct;47(2):183-192. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.008. Epub 2017 Mar 22. Review. PubMed PMID: 28413099.

Louise Hamilton, Nick Barkham, Ashok Bhalla, Robin Brittain, Debbie Cook, Gareth Jones, Kirsten Mackay, David Marshall, Helena Marzo-Ortega, Daniel Murphy, Claire Riddell, Raj Sengupta, Stefan Siebert, Liz Van Rossen, Karl Gaffney, on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group, BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics, *Rheumatology*, Volume 56, Issue 2, February 2017, Pages 313–316.

Ward, M. M., Deodhar, A., Akl, E. A., Lui, A., Ermann, J., Gensler, L. S., Caplan, L. (2015). American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 68(2), 282–298. doi:10.1002/art.39298

Biological treatment in ankylosing spondylitis in the Nordic countries during 2010–2016: a collaboration between five biological registries. "Glintborg B., Lindström U., Aaltonen K., Kristianslund E.K., Gudbjornsson B., Chatzidionysiou K., Askling J., Nordström D., Hetland M.L., Di Giuseppe D., Dreyer L.,



Kristensen L.E., Jørgensen T.S., Eklund K., Grondal G., Ernestam S., Joensuu J., Törmänen M.R.K., Skydsgaard H., Hagfors J., Kvien T.K., Lie E., Fagerli K., Geirsson A.J., Jonsson H., Provan S.A., Krogh N.S., Jacobsson L.T.H.", "Scandinavian Journal of Rheumatology (2018) 47:6 (465-474). Date of Publication: 2 Nov 2018"

Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, Hudry C, Miceli-Richard C, Molto A, Pham T, Saraux A, Dougados M. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018 May;85(3):275-284. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.01.006. Epub 2018 Mar 8. PubMed PMID: 29407043.

Turkish league against rheumatism consensus report: Recommendations for management of axial spondyloarthritis. "Bodur H., Yurdakul F.G., Ataman Ş., Garıp Y., Nas K., Ayhan F.F., Akgül Ö., Akinci A., Altay Z., Birtane M., Soy Buğdaycı D., Çapkin E., Çevik R., Duruöz T., Gürer G., Kaçar C., Kamanlı A., Kaptanoğlu E., Kaya T., Kocabaş H., Kuru Ö., Melikoğlu M.A., Özdemirel E., Özel S., Rezvani A., Sezer İ., Sunar İ., Yılmaz G. *Archives of Rheumatology* (2018) 33:1 (1-16). Date of Publication: 1 Mar 2018",

Deodhar AA, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Sieper J, Andersson M, Porter B, Fox T. Secukinumab Demonstrates Consistent Safety over Long-Term Exposure (up to 3 years) in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis of Three Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10).

Wang S, He Q, Shuai Z. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):439-450. doi: 10.1007/s10067-017-3966-1. Epub 2017 Dec 30. PubMed PMID: 29290076.

Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, Lula S, Hawes C, Kola B, Marshall L. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017 Aug;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8. Review. PubMed PMID: 28612180; PubMed Central PMCID: PMC5548814.

Deodhar A, Miceli-Richard C, Baraliakos X, e colaboradores. SAT0270 Low incidence of both new-onset and flares of uveitis in secukinumab-treated patients with ankylosing spondylitis: clinical trial and post-marketing safety analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:999.

Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, Cheng-Chung Wei J, Geusens P, Readie A, Richards HB, Martin R, Porter B. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol*. 2016 Dec;68(12):2901-2910. doi: 10.1002/art.39805. PubMed PMID: 27390130; PubMed Central PMCID: PMC5132041.

Mens, L. V., Verweij, S., Kuijk, A. van, Stroes, E., & Baeten, D. (2017). FRI0464 Arterial wall inflammation is not affected by ANTI-IL17 treatment in patients with peripheral spondyloarthritis. Poster Presentations. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.4709

Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras M M S, Tanjong Ghogomu E, Benkhalti Jandu M, Tugwell P, Wells GA. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005468. DOI: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.



ANEXO 1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS COM SECUQUINUMABE

Os Estudos MEASURE 1 a 4 foram avaliados para o risco de viés pela ferramenta da colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (**Quadro 4**).

Quadro 4 – Avaliação do risco de viés dos estudos MEASURE 1 a 4

MEASURE 1 (Baeten <i>et al.</i>, 2015)		
Domínio ferramenta Cochrane	Julgamento do autor da revisão	Critérios para julgamento
Viés de seleção (geração da sequência aleatória)	Baixo	Tecnologia de resposta interativa
Viés de seleção (ocultação da alocação)	Baixo	Recipientes idênticos com os tratamentos numerados de forma sequencial
Viés de performance (cegamento de participantes e profissionais)	Baixo	Cegamento de profissionais e participantes assegurado
Viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho)	Baixo	O profissional que fez a análise estatística das informações não estava cegado
Viés de atrito (desfechos incompletos)	Baixo	Não houve perda de dados dos desfechos
Viés de relato (relato de desfecho seletivo)	Baixo	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto
Outras fontes de viés	Baixo	-
MEASURE 2 (Baeten <i>et al.</i>, 2015)		
Domínio ferramenta Cochrane	Julgamento do autor da revisão	Critérios para julgamento
Viés de seleção (geração da sequência aleatória)	Baixo	Tecnologia de resposta interativa
Viés de seleção (ocultação da alocação)	Baixo	Recipientes idênticos com os tratamentos numerados de forma sequencial



Viés de performance (cegamento de participantes e profissionais)	Baixo	Cegamento de profissionais e participantes assegurado
Viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho)	Baixo	O profissional que fez a análise estatística das informações não estava cegado
Viés de atrito (desfechos incompletos)	Baixo	Não houve perda de dados dos desfechos
Viés de relato (relato de desfecho seletivo)	Baixo	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto
Outras fontes de viés	Baixo	-
MEASURE 3 (Pavelka et al., 2017)		
Domínio ferramenta Cochrane	Julgamento do autor da revisão	Critérios para julgamento
Viés de seleção (geração da sequência aleatória)	Baixo	Tecnologia de resposta interativa
Viés de seleção (ocultação da alocação)	Incerto	Não há referência no texto sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória
Viés de performance (cegamento de participantes e profissionais)	Incerto	Os autores afirmam que houve cegamento dos participantes, cuidadores, investigadores e avaliadores de desfechos, mas não há descrição das medidas utilizadas para cegamento.
Viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho)	Incerto	Os autores afirmam que houve cegamento dos avaliadores de desfechos, mas não há descrição das medidas utilizadas para cegamento.
Viés de atrito (desfechos incompletos)	Baixo	Não houve perda de dados dos desfechos
Viés de relato (relato de desfecho seletivo)	Baixo	Todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram



		reportados de acordo com o que foi proposto
Outras fontes de viés	Baixo	-
MEASURE 4 (Kivitz <i>et al.</i>, 2018)		
Domínio ferramenta Cochrane	Julgamento do autor da revisão	Critérios para julgamento
Viés de seleção (geração da sequência aleatória)	Baixo	Tecnologia de resposta interativa
Viés de seleção (ocultação da alocação)	Incerto	Não há referência no texto sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória
Viés de performance (cegamento de participantes e profissionais)	Incerto	Os autores afirmam que houve cegamento dos participantes e investigadores, mas não há descrição das medidas utilizadas para cegamento.
Viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho)	Incerto	Não há descrição das medidas utilizadas para cegamento.
Viés de atrito (desfechos incompletos)	Baixo	Não houve perda de dados dos desfechos
Viés de relato (relato de desfecho seletivo)	Baixo	Todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto
Outras fontes de viés	Baixo	-



ANEXO 2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Sepriano *et al.*, 2017

<p>1. Foi fornecido um projeto a priori?</p> <p>Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa.</p> <p>[Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?</p> <p>A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias.</p> <p>[Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?</p> <p>Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.</p> <p>[Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>



<p>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?</p> <p>Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc.</p> <p>[Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que eles estavam procurando literatura inédita.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.</p> <p>[Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não".]</p>	<p>Sim</p> <p>X Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?</p> <p>Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estágio da doença, duração, gravidade ou comorbidades.</p> <p>[Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.</p> <p>[Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>



<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?</p> <p>O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de Recomendações.</p> <p>[Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?</p> <p>Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade, I²). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?).</p> <p>[Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade, ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?</p> <p>Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, Hedges-Olken).</p> <p>[Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]</p>	<p>Sim</p> <p>X Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>11. O conflito de interesses foi informado?</p> <p>Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.</p> <p>[Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>PONTUAÇÃO FINAL</p>	<p>9/11</p>



ANEXO 3 – APRESENTAÇÃO DOS DESFECHOS DOS ESTUDOS MEASURE 1 E 2

Quadro 5 – Informações detalhadas dos estudos MEASURE 1 e 2

Estudo/Delineamento/ País (es)	Participantes	Braços do estudo	Tempo de seguimento	Desfechos avaliados (efeitos)
MEASURE 1 (NCT01358175) (Baeten <i>et al.</i> , 2015) /ECR Fase III, duplo-cego, controlado por placebo/ Multicêntrico Ásia, Europa, América do Norte e América do Sul	Adultos com espondilite anquilosante (critérios modificados de Nova lorque); doença ativa, escore ≥ 4 (escore BASDAI); dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA). Uso prévio de AINE em dose máxima. Há também participantes falhados de MMCD sintéticos e MMCD biológicos (anti-TNF).	<p>1: 3 doses de secuquimumabe intravenoso (10 mg/Kg) (linha de base e nas 2ª e 4ª semanas). Depois doses subcutâneas de secuquimumabe (150 mg) a cada 4 semanas (n=125).</p> <p>2: 3 doses de secuquimumabe intravenoso (10 mg/Kg) (linha de base e nas 2ª e 4ª semanas). Depois doses subcutâneas de secuquimumabe (75 mg) a cada 4 semanas (n=124).</p> <p>3: placebo nos mesmos esquemas de administração até a 16ª semana (n=122).</p>	<p>Desfecho primário com acesso após 16 semanas. Tempo total do estudo foi de 2 anos, com extensão até 3 anos.</p>	<p>Desfecho primário: proporção de indivíduos que atingem ASAS20 na semana 16. Braço 1: 61%; braço 2: 60% e placebo 29% ($p < 0,001$ em relação a placebo).</p> <p>Outros desfechos na semana 16:</p> <p>ASAS40: braço 1: 42%; braço 2: 33% e placebo 13% ($p < 0,001$ em relação ao placebo)</p> <p>Nível proteína C reativa (em relação à linha de base): braço1: $0,4 \pm 1,09$; braço 2: $0,45 \pm 1,09$; placebo: $0,97 \pm 1,10$</p> <p>ASAS5/6: braço 1: 49%; braço 2: 45% e placebo 13% ($p < 0,001$ em relação a placebo)</p> <p>Escore BASDAI: braços 1 e 2: $-2,32 \pm 0,17$ e $-2,34 \pm 0,18$ e placebo $-0,59 \pm 0,18$ ($p < 0,001$).</p> <p>Escore SF-36: braços 1 e 2: $5,57 \pm 0,59$ e $5,64 \pm 0,60$ e placebo $0,96 \pm 0,61$ ($p < 0,001$).</p> <p>Escore ASQoL: braços 1 e 2: $-3,58 \pm 0,42$ e $-3,61 \pm 0,42$ e placebo $-1,04 \pm 0,44$ ($p < 0,001$).</p> <p>Remissão parcial ASAS: braços 1 e 2: 15% e 16% e placebo 3% ($p < 0,01$).</p>
MEASURE 2 (NCT01649375) (Baeten <i>et al.</i> , 2015) /ECR Fase III, duplo-cego,	Adultos com espondilite anquilosante (critérios modificados de Nova lorque); doença ativa, escore ≥ 4 (escore BASDAI); dor na coluna	<p>1: 4 doses de secuquimumabe subcutâneo (150 mg) (linha de base e nas 1ª, 2ª e 3ª semanas). Depois doses subcutâneas de</p>	<p>Desfecho primário com acesso após 16 semanas. Tempo total do estudo foi de 5 anos.</p>	<p>Desfecho primário: proporção de indivíduos que atingem ASAS20 na semana 16: braço 1: 61%; braço 2: 41% e placebo 28% ($p < 0,001$ para placebo vs. dose mais alta e $p = 0,10$ para placebo e dose mais baixa).</p>



<p>controlado por placebo/ Multicêntrico Ásia, Europa, América do Norte e América do Sul</p>	<p>> 4 pela Escala Visual Analógica (EVA). Uso prévio de AINE em dose máxima. Há também participantes falhados de MMCD sintéticos e MMCD biológicos (anti-TNF).</p>	<p>secuquinumabe (150 mg) a cada 4 semanas (n=72).</p> <p>2: 4 doses de secuquinumabe subcutâneo (75 mg) (linha de base e nas 1ª, 2ª e 3ª semanas). Depois doses subcutâneas de secuquinumabe (75 mg) a cada 4 semanas (n=73).</p> <p>3: placebo nos mesmos esquemas de administração até a 16ª semana (n=74).</p>		<p><u>Outros desfechos na semana 16:</u></p> <p><u>ASAS40:</u> braço 1: 36%; braço 2: 26% e placebo 11% (p<0,001 para placebo vs. dose mais alta e p=0,10 para placebo e dose mais baixa).</p> <p><u>Nível proteína C reativa (em relação à linha de base):</u> braço1: 0,55 ±1,10; braço 2: 0,61 ± 1,10; placebo: 1,13 ±1,11 (sem relevância estatística para braço 2 vs. placebo)</p> <p><u>ASAS5/6:</u> braço 1: 43%; braço 2: 34% e placebo 8% (sem relevância estatística para braço 2 vs. placebo)</p> <p><u>Escore BASDAI:</u> braços 1 e 2: -2,19±0,25 e -1,92±0,25 e placebo -0,85±0,25 (sem relevância estatística para braço 2 vs. placebo).</p> <p><u>Escore SF-36:</u> braços 1 e 2: 6,06 ±0,78 e 4,77±0,80 e placebo 1,92±0,79 (sem relevância estatística para braço 2 vs. placebo).</p> <p><u>Escore ASQoL:</u> braços 1 e 2: -4,00±0,53 e -3,33±0,54 e placebo -1,37±0,53 (p<0,01 para braço 1 vs. placebo) (sem relevância estatística para braço 2 vs. placebo).</p> <p><u>Remissão parcial ASAS:</u> braços 1 e 2: 14% e 15% e placebo 4% (sem diferença estatística em relação a placebo).</p>
--	--	---	--	---