

Secuquinumabe para o tratamento
da Espondilite Anquilosante

Nº 318
Janeiro/2018



medicamento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**



2018 Ministério da Saúde.

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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



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 e Insumos Estratégicos (SCTIE) 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 em Saúde (DGITS/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 e Insumos Estratégicos 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.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	3
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	5
2.2.	TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE.....	7
3.	A TECNOLOGIA.....	11
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	15
4.1.	PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO (PTC)	15
4.1.1.	BUSCA ELABORADA PELO DEMANDANTE	16
4.1.2.	Nova busca de evidências.....	17
4.1.3.	Resultados	20
4.1.3.1.	Ensaios clínicos.....	21
4.1.3.2.	Meta-análise em rede	40
4.2.	REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS PELA BUSCA COMPLEMENTAR	46
4.3.	LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E DOS ESTUDOS DEMAIS INCLUÍDOS.....	49
5.	ANÁLISE ECONÔMICA	51
5.1.	MÉTODOS.....	52
5.2.	RESULTADOS.....	54
5.3.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	54
6.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	56
6.1.	ANÁLISE APRESENTADA PELO DEMANDANTE	56
6.1.1.	Métodos	56
6.1.2.	Resultados	66
6.1.3.	Análise de sensibilidade	67
6.2.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	68
7.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	68
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	69
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	70
10.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	71
11.	REFERÊNCIAS	76
	ADENDO 1.....	81



RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Secuquinumabe (Consetyx®)

Indicação: Espondilite anquilosante de acometimento axial ou periférico

Demandante: Novartis

Contexto: A espondilite anquilosante é uma espondiloartrite axial que acomete adultos jovens, em sua maioria do sexo masculino. Para o tratamento dessa condição, o SUS fornece anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e os medicamentos biológicos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe. Nesse contexto, o demandante solicitou a incorporação do secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante na mesma etapa de tratamento dos agentes anti-TNF já incorporados no SUS.

Pergunta: O uso de secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos que não tenham respondido adequadamente ao tratamento com AINE, e/ou MMCD, e/ou anti-TNF quando comparado às opções de biológicos atualmente disponíveis no SUS?

Evidências Científicas: Foram apresentadas evidências de dois ensaios clínicos randomizados e uma meta-análise de rede. Os estudos avaliaram o secuquinumabe 150 mg em comparação ao placebo até a semana 16, quando o tratamento ativo apresentou resultados estatisticamente superiores para todos os desfechos avaliados (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASAS remissão parcial, BASDAI, BASFI e qualidade de vida). Os eventos adversos foram mais comuns nos participantes que utilizaram secuquinumabe, sendo frequentes as infecções, doença de Crohn e eventos cardiovasculares. A avaliação de desfechos radiográficos mostrou que aproximadamente 80% dos participantes não apresentaram progressão na semana 104. Resultados das meta-análises em rede demonstraram que os medicamentos biológicos apresentam resultados similares entre si.

Avaliação Econômica: Um estudo de custo-minimização conduzido pelo demandante demonstrou que no primeiro ano, a diferença dos custos por paciente com secuquinumabe variou de -R\$ 5.428,56 a -R\$ 18.967,20 em comparação aos demais biológicos. Nos anos subsequentes, a diferença dos custos por paciente com secuquinumabe variou de -R\$ 7.407,60 a -R\$ 13.730,64.

Impacto orçamentário: Num cenário de incorporação de secuquinumabe 150 mg, estima-se economia anual de aproximadamente R\$ 15 milhões a R\$ 76 milhões, ao longo de cinco anos. Em um cenário de 10% de migração entre os biológicos (mais conservador), o MS pode economizar entre R\$ 5 milhões a R\$ 25 milhões, três vezes menos do que estimado.

Experiência Internacional: O secuquinumabe foi recomendado pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, pelo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, pelo *Scottish Medicines Consortium (SMC)* e pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* para pacientes com espondilite anquilosante ativa que não respondem à terapia convencional.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da espondilite anquilosante (apremilaste, brodalumabe, ixequizumabe e ustequinumabe). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para a EA.

Considerações finais: O demandante não avaliou seu medicamento em comparação a tratamento ativo. Os estudos conduzidos mostraram que secuquinumabe 150 mg é superior a placebo em 16 semanas de tratamento. Os resultados em longo prazo não são controlados, mas sugerem que os resultados obtidos nas primeiras 16 semanas são mantidos. Segundo relatado em meta-análises em rede, o secuquinumabe é equivalente aos demais medicamentos biológicos. O preço proposto pelo



demandante oferece possibilidade de economia para o tesouro, mesmo em cenário menos otimista, bem como a possibilidade de renegociar os preços de aquisição dos medicamentos competidores.

Recomendação preliminar da CONITEC: A CONITEC, em sua 57ª reunião ordinária, recomendou que a matéria fosse submetida à consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação no SUS do secuquinumabe para espondilite anquilosante. Considerou-se que o secuquinumabe tem eficácia semelhante, segurança coerente aos demais anti-TNF disponíveis no SUS e menor custo de tratamento.

Consulta pública: Na Consulta Pública nº 38/2017 foram recebidas 323 contribuições, sendo 320 totalmente concordantes com a recomendação preliminar e 3 parcialmente concordantes. Todas as contribuições foram avaliadas quantitativamente e qualitativamente. As contribuições destacaram a importância da incorporação de mais uma opção terapêutica para pacientes com espondilite anquilosante (62%) seguido da eficácia (15%) e da experiência com o medicamento (23%).

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na 60ª reunião ordinária do plenário do dia 05/10/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do secuquinumabe para espondilite anquilosante em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE e/ou MMCD, e/ou anti-TNF, mediante atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 300/2017.

Errata deliberação final: Onde se lê: “Os membros da CONITEC presentes na 60ª reunião ordinária do plenário do dia 05/10/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do secuquinumabe para espondilite anquilosante em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE e/ou MMCD, e/ou anti-TNF, mediante atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas”. Leia-se: “Os membros da CONITEC presentes na 60ª reunião ordinária do plenário do dia 05/10/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do secuquinumabe para tratamento de espondilite anquilosante ativa, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas”.

Decisão: Incorporar o secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante ativa, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 65, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 12, de 17 de janeiro de 2018, seção 1, pág. 137.



1. Decisão

PORTARIA Nº 65, DE 15 DE JANEIRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante ativa, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante ativa, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no **Diário Oficial da União (DOU)** nº 12, de 17 de janeiro de 2018, seção 1, pág. 137.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As espondiloartrites são um grupo de doenças caracterizadas por inflamação crônica das articulações, podendo incluir articulações sacroilíacas e periféricas, associadas a outras manifestações clínicas tais como uveíte, dactilite, psoríase e doença inflamatória do intestino (BRAUN *et al.*, 2014). Estas doenças dividem-se, de acordo com o predomínio das manifestações clínicas, em espondiloartrite axial quando afeta, sobretudo a coluna vertebral e as articulações sacroilíacas; espondiloartrite periférica, quando predomina o envolvimento de outras articulações, sobretudo dos membros inferiores; ou na forma entesopática, quando as inserções dos ligamentos são a manifestação preponderante (BRAUN *et al.*, 2014). As espondiloartrites periféricas incluem a artrite psoriásica, a artrite reativa e a doença inflamatória do intestino (GARG *et al.*, 2014). As espondiloartrites axiais incluem a espondilite anquilosante (EA) e a espondiloartrite axial não radiográfica (Figura 1). Apesar de apresentarem majoritariamente sintomas axiais, os pacientes com espondiloartrite axial também podem apresentar acometimento de articulações periféricas (BRAUN *et al.*, 2014).

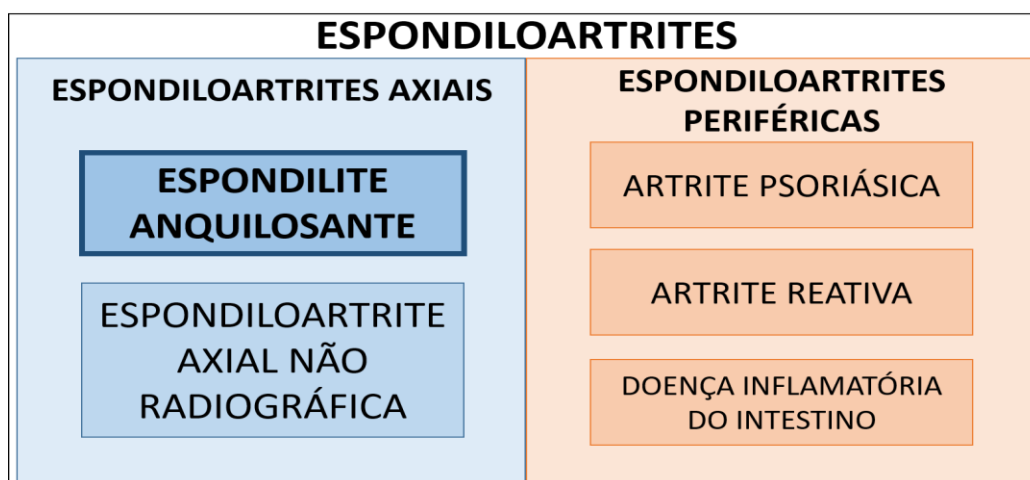


Figura 1. As espondiloartrites são divididas em espondiloartrites axiais e espondiloartrites periféricas. Fonte: elaboração própria

A prevalência global de EA oscila entre 0,1% e 1,4%, representando cerca de 7,2 a 100 milhões de doentes em todo o mundo (DEAN *et al.*, 2014). A doença é mais frequente na Europa (0,238%), América do Norte (0,319%) e Ásia (0,167%), comparativamente à América Latina (0,102%) (DEAN *et al.*, 2014). Os estudos epidemiológicos sobre a incidência internacional de EA são escassos. A incidência global varia de 0,5 - 14 por 100.000 pessoas-ano (CARBONE *et al.*, 1992; KAIPIAINEN-



SEPPANEN *et al.*, 1997; BAKLAND *et al.*, 2005; BAKLAND & NOSSENT, 2013). Em um estudo feito em Rochester, EUA, a incidência foi estimada em 7,3 por 100,000 pessoas/ano (CARBONE *et al.*, 1992).

A ocorrência da doença é comum em adultos jovens, com pico de incidência entre 20-30 anos (BRASIL, 2014a; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007). Com relação ao gênero, 2/3 dos pacientes são homens, entretanto, as mulheres possuem piores desfechos de qualidade de vida e atividade da doença quando comparadas aos homens com EA (BRASIL, 2014a). Pacientes brancos, que são 65% dos brasileiros com EA, parecem ter melhor qualidade de vida e avaliam melhor a doença que pacientes negros. Outra característica comum dentre os pacientes com esta doença é a frequência de teste positivo para o antígeno leucocitário humano B-27 (HLA-B27) (SAMPALIO-BARROS *et al.*, 2007). Estima-se que 78,2% dos pacientes brasileiros com EA são positivos para o HLA-B27 (SAMPALIO-BARROS *et al.*, 2001).

A prevalência da espondiloartrite axial não radiográfica é superior nas mulheres, tem uma duração mais curta e está associada a menos danos estruturais comparativamente aos doentes com manifestação radiográfica (BOONEN *et al.*, 2015). A extensão da inflamação na espondiloartrite axial não radiográfica é menor e o dano radiográfico é mais reduzido comparativamente à EA (KILTZ *et al.*, 2012). Numa parte dos doentes com espondiloartrite axial não radiográfica a inflamação crônica irá progredir para doença radiográfica (Boonen *et al.*, 2015). Pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica positivos para antígeno HLA-B27 e com duas ou mais características de espondiloartrite são atendidos pelo SUS segundo mesmos fluxogramas de tratamento pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT) (critérios a e b dos critérios de inclusão mostrados abaixo) (BRASIL, 2014a). É importante ressaltar que não foi identificado procedimento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS dosagem de HLA-B27 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

❖ Critérios de inclusão do PCDT de Espondilite Anquilosante:

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com até 45 anos que apresentarem o critério **a** e pelo menos um dos critérios **b** e **c**, abaixo:

- a. lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses; e
- b. sacroiliíte em exames de imagem e, pelo menos, 1 característica de espondiloartrite (Quadro 1) ou
- c. antígeno HLA-B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite (Quadro 1).



Serão também incluídos pacientes com mais de 45 anos que apresentem pelo menos um dos critérios clínicos **a**, **b** ou **c** e pelo menos um dos critérios radiológicos **d** e **e**:

- a. lombalgia inflamatória por 3 meses ou mais de duração;
- b. limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média da variação bilateral dedo-chão inferior a 10 cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober inferior a 5 cm); ou
- c. expansão torácica inferior a 2,5 cm; e
- d. radiografia com detecção de sacroiliíte bilateral graus 2-4, ou
- e. radiografia com detecção de sacroiliíte unilateral graus 3 ou 4.

Outro entendimento é dado pela seção de “Casos Especiais do PCDT, onde lê-se: “Espondilopatias inflamatórias, que incluem as doenças inflamatórias de coluna com ou sem sacroiliíte aos exames de imagem, estão contempladas pelos critérios de inclusão de espondiloartrites axiais (...), devendo, portanto, ser tratadas segundo as recomendações deste Protocolo” (BRASIL, 2014a).

Quadro 1. Definições para diagnóstico de espondiloartrites axiais conforme *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)*, adotados pelo PDCT.

Sacroiliíte em exames de imagem	Radiografia simples (com sacroiliíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3 ou 4) ou ressonância magnética de articulações sacroilíacas (com edema de medula óssea). Graus de sacroiliíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroiliíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.
Característica de espondiloartrite	Lombalgia inflamatória, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, boa resposta a anti-inflamatórios não esteroidais (em 24-48 horas de máxima dose tolerada), história familiar de espondiloartrite, HLA-B27, proteína C reativa elevada.

Fonte: (BRASIL, 2015a; RUDWALEIT *et al.*, 2009)

2.2. Tratamento da espondilite anquilosante

O objetivo primário para o tratamento de um doente com EA é maximizar, em longo prazo, a qualidade de vida relacionada com a saúde, através do controle dos sintomas e inflamação, prevenção do dano estrutural progressivo, preservação/normalização da função e participação social. A gestão otimizada de doentes com EA requer a combinação de tratamentos não-farmacológicos (fisioterapia



e exercícios físicos) com tratamentos farmacológicos (Baraliakos & Braun, 2012). As escolhas terapêuticas clássicas para a EA têm sido os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e exercício físico. Porém, na última década, o advento de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e biológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF) alteraram a abordagem farmacológica ao tratamento da EA e da espondiloartrite axial (SIEPER *et al.*, 2012). O Sistema Único de Saúde (SUS) fornece os anti-TNF adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe para espondilites axiais (CONITEC, 2016) (Figura 2). Para os pacientes com espondilite axial com sintomas predominantemente periféricos o SUS também fornece os MMCD sintéticos metotrexato e sulfassalazina (Figura 3).

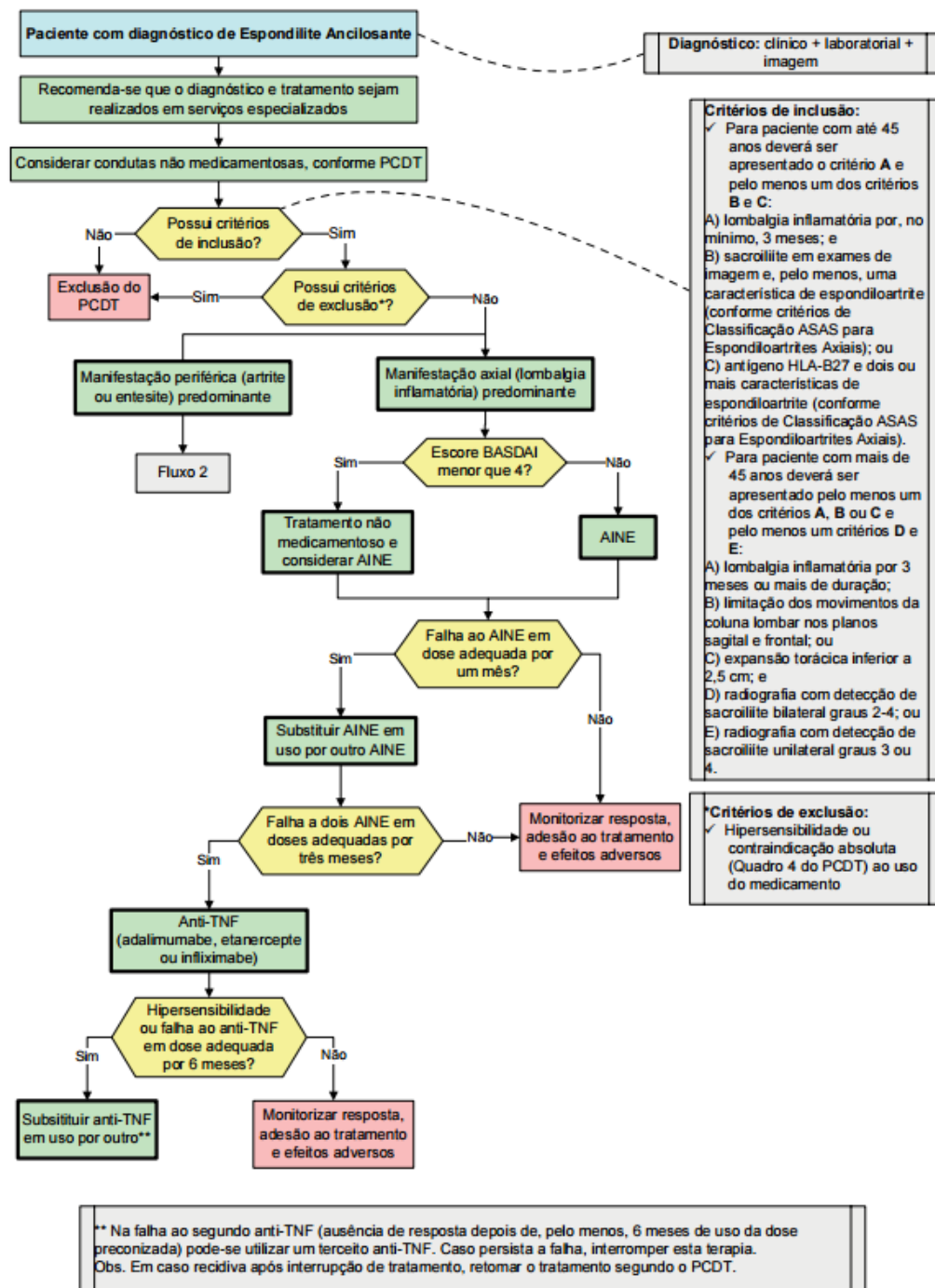


Figura 2. Fluxograma de tratamento de espondiloartrite axial com predominância de manifestações axiais. Fonte: BRASIL, 2014a

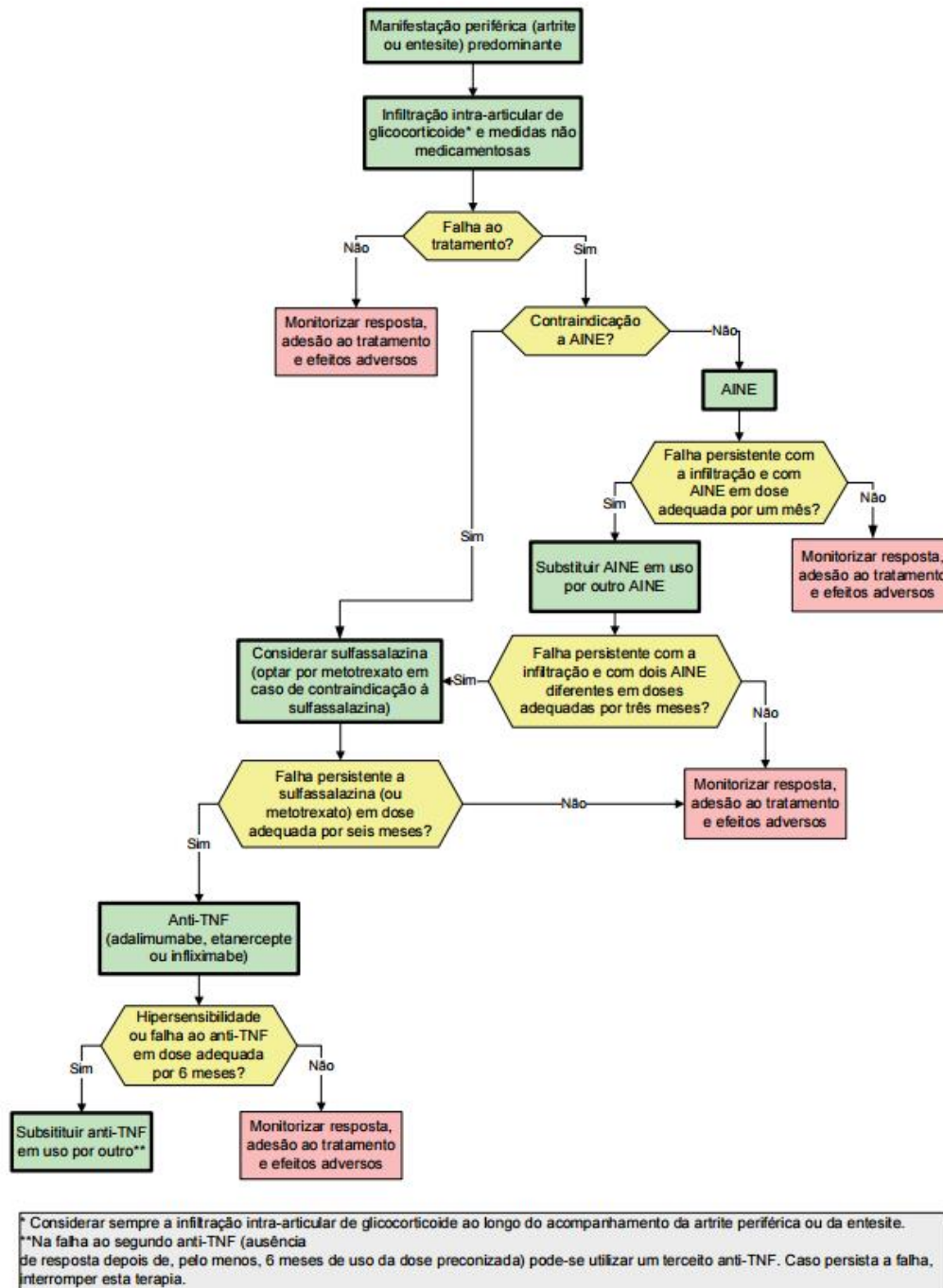


Figura 3. Fluxograma de tratamento de espondiloartrite axial com predominância de manifestações periféricas. Fonte: BRASIL, 2014a



3. A TECNOLOGIA

Secuquinumabe (Consentyx™) é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga e neutraliza seletivamente a citocina pró-inflamatória interleucina-17A (IL-17A) (Quadro 2). A IL-17A é uma citocina que existe naturalmente, sendo observado um grande número de células produtoras da interleucina 17 (IL-17+), particularmente neutrófilos IL-17+, no local da inflamação ao nível da interface cartilagem-osso subcondral, sugerindo o envolvimento da IL-17 na fisiopatologia desta doença (APPEL *et al.*, 2011).

Quadro 2. Características do medicamento Consentyx™, cujo princípio ativo é o secuquinumabe

Composição	Cada caneta preenchida contém 150mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável. Excipientes: trealose di-hidratada, histidina/cloridrato de histidina monohidratado, metionina, polissorbato 80, água pura para injetáveis.
Apresentações disponíveis	150 mg/mL solução injetável – embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas.

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Secuquinumabe

Nome comercial: Consentyx®

Fabricante: Novartis

Indicação aprovada na Anvisa:

Consentyx® é indicado para o tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.

Indicação proposta pelo demandante:

Tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos que não tenham respondido adequadamente ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e/ou medicamentos sintéticos antirreumáticos modificadores da doença (MMCD) e/ou agentes biológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF).

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada é de 150 mg, administrada por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2 e 3, seguida por administração de manutenção mensal com início na semana 4.



Patente: Informações extraídas do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (19/06/2017)

Nº do Pedido: BR 11 2015 017338 1 A2

Data do Depósito: 07/02/2014

Data da Publicação: 04/08/2015

Data da Concessão: -

Prioridade Unionista:

País:	Número:	Data:
ESTADOS UNIDOS	61/762,406	08/02/2013

Título: Anticorpos anti-il-17a e seu uso no tratamento de transtornos autoimunes e inflamatórios

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Secuquinumabe 150 mg, seringa preenchida	R\$ 659,68	R\$ 2.549,26

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) – Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87%

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

Precauções:

Cosentyx® tem o potencial de aumentar o risco de infecções. Em estudos clínicos, foram observadas infecções em pacientes que receberam Cosentyx®. A maioria delas foi de intensidade leve a moderada. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de Cosentyx® em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente

Medicamentos imunomoduladores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunomodulação devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Deve-se ter cautela ao prescrever Cosentyx® para pacientes com doença de Crohn ativa, uma vez que foram observadas exacerbações da doença de Crohn, em alguns casos graves, nos grupos placebo e Cosentyx® em estudos clínicos. Os pacientes tratados com Cosentyx® e que apresentam doença de Crohn ativa devem ser acompanhados atentamente.



Nos estudos clínicos, foram reportados casos raros de reações anafiláticas em pacientes tratados com Cosentyx®. Deve-se descontinuar a administração de Cosentyx® imediatamente e iniciar terapia adequada caso ocorra uma reação anafilática ou outras reações alérgicas graves.

A tampa removível da caneta preenchida do Cosentyx® contém um derivado do látex de borracha natural. Embora o látex de borracha natural não seja detectado na tampa, o uso seguro da caneta preenchida de Cosentyx® em indivíduos sensíveis ao látex não foi estudado.

Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente ao Cosentyx®. Os pacientes tratados com Cosentyx® podem receber concomitantemente vacinas inativadas ou não vivas.

Cosentyx® enquadra-se na categoria B de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não se sabe se o secuquinumabe é excretado no leite humano. Considerando que as imunoglobulinas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela ao administrar Cosentyx® em mulheres que estejam amamentando.

Reações adversas:

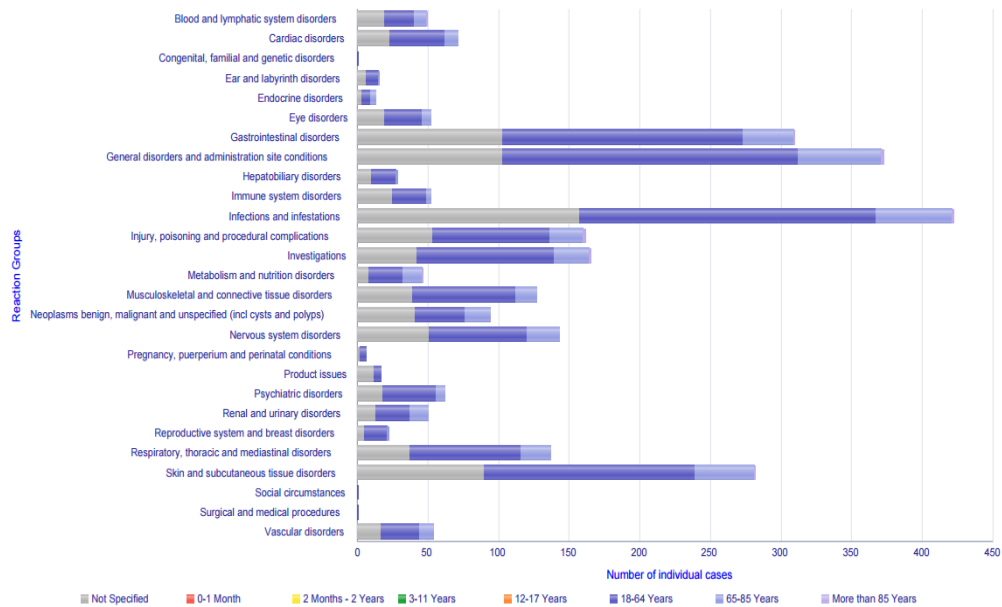
O Secuquinumabe (Cosentyx®) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2015. Na Agência Europeia de Medicamentos (EMA - *European Medicines Agency*) foi aprovado em 2014 e pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2015 para o uso em Espondilite Anquilosante (ANVISA 2017a; EMA 2017; FDA 2017).

Segundo a *European Database of Suspected Adverse Drug Reactions Reports* (ADRREPORTS), que é uma interface da EudraVigilance, um sistema que coleta dados de reações adversas graves suspeitas emitidas em países da União Europeia de forma espontânea (vigilância passiva), até abril de 2017 foram reportados 1.346 casos de reações adversas relacionadas ao medicamento Cosentyx®. Um caso é considerado grave quando (i) resulta em morte, (ii) é potencialmente fatal, (iii) requer hospitalização ou prolongamento da hospitalização existente, (iv) resultada em incapacidade persistente significativa (conforme a opinião do relator), (v) é uma anomalia congênita/defeito de nascimento, ou (vi) resulta em algumas outras condições médicas importantes (ADRREPORTS, 2017).

Segundo a bula do Cosentyx®, as reações adversas ao medicamento relatadas mais frequentemente foram infecções do trato respiratório superior (mais frequentemente nasofaringite, rinite). A maioria dessas reações foi de intensidade leve ou moderada. Outras reações são listadas no quadro disponibilizado na bula do fabricante (Quadro 3) (ANVISA, 2017a).



Figura 4. Grupos de reações adversas graves suspeitas reportadas no EudraVigilance para Cosentyx®
 Fonte: ADRREPORTS, 2017.



Fonte: ANVISA, 2017a

Quadro 3. Porcentagem de pacientes com reações adversas ao medicamento em estudos clínicos em psoríase

Reações adversas ao medicamento	secuquinumabe		Placebo (N=694)	Categoria de frequência ²
	300 mg (N=690)	150 mg (N=692)		
	n (%)	n (%)	n (%)	
Infecções e infestações				
Infecções do trato respiratório superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muito comum
• Nasofaringite	79 (11,4)	85 (12,3)	60 (8,6)	Muito comum
• Infecção do trato respiratório superior	17 (2,5)	22 (3,2)	5 (0,7)	Comum
• Rinite	10 (1,4)	10 (1,4)	5 (0,7)	Comum
• Faringite	8 (1,2)	7 (1,0)	0 (0)	Comum
• Sinusite	3 (0,4)	6 (0,9)	1(0,1)	Incomum
• Amigdalite	4 (0,6)	4 (0,6)	3(0,4)	Incomum
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Comum
Candidíase oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Incomum
<i>Tinea pedis</i>	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Incomum
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Incomum
Distúrbios oculares				
Conjuntivite	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Rinorreia	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Comum
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Comum
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo				
Urticária	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Comum
1) Estudos (de fase III) controlados por placebo em pacientes com psoríase em placas expostos a 300 mg, 150 mg ou placebo por uma duração de tratamento de até 12 semanas. 2) As frequências de reações adversas ao medicamento têm como base a maior taxa percentual observada em qualquer dos grupos de secuquinumabe.				



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Novartis Biociencias S.A

O objetivo deste relatório é descrever a análise crítica, realizada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) em parceria com o Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), das evidências científicas apresentadas pela Novartis sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

A empresa solicitou a incorporação do medicamento para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não tenham respondido adequadamente ao tratamento com AINE e/ou MMCD sintéticos e/ou anti-TNF. Seguindo o estabelecido pelo PCDT, para pacientes com predominância de manifestações axiais, o secuquinumabe seria utilizado em segunda linha (após AINE) e/ou em terceira linha (após anti-TNF) (Figura 2); para pacientes com predominância de manifestações periféricas, o secuquinumabe seria utilizado em segunda linha (após AINE) e/ou terceira linha (após MMCD sintético) e/ou quarta linha (após anti-TNF) (Figura 3). As evidências de eficácia e segurança foram apresentadas por meio de um Parecer Técnico-Científico e de uma meta-análise em rede, os quais serão avaliados separadamente.

4.1. Parecer Técnico-Científico (PTC)

A pergunta estruturante do PTC foi: O uso de secuquinumabe é eficaz e seguro como opção de biológico para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes que não tenham respondido adequadamente ao tratamento com AINE, e/ou MMCD, e/ou anti-TNF quando comparado às opções de biológicos atualmente disponíveis no SUS? (Quadro 4)

Quadro 4. Estruturação da pergunta no formato PICO (*population, intervention, comparison and outcome*) do Parecer Técnico-Científico apresentado pelo demandante

P - População	Pacientes adultos, com espondilite anquilosante ativa, que não tenham respondido adequadamente ao tratamento com AINE, e/ou MMCD, e/ou anti-TNF
I - Intervenção	Secuquinumabe
C - Comparação	Adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe
O - Desfechos	Eficácia e segurança (sem restrição)
Desenho do estudo	Meta-análises, Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs)



4.1.1. Busca elaborada pelo demandante

A partir da pergunta, o demandante realizou busca por estudos até 07 de julho de 2016 nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Biblioteca Cochrane, LILACS e TRIP (Turning Research Into Practice). Também foram conduzidas buscas complementares até 30 de setembro de 2016 em websites de agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Adicionalmente, foram realizadas buscas complementares no Google (Quadro 5).

Quadro 5. Termos utilizados pelo demandante nas estratégias de busca.

MEDLINE via Pubmed*	
Linha da patologia	("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR "Spondyloarthritis Ankylopoietica" OR "Ankylosing Spondylarthritis" OR "Ankylosing Spondylarthritides" OR "Ankylosing Spondylitis" OR "Spondylarthritis Ankylopoietica" OR "Bechterew Disease" OR "Bechterew's Disease" OR "Bechterews Disease" OR "Marie-Struempell Disease" OR "Marie Struempell Disease" OR "Rheumatoid Spondylitis" OR "Spondylitis Ankylopoietica" OR "Ankylosing Spondyloarthritis" OR "Ankylosing Spondyloarthritides") AND
Linha da intervenção	("secukinumab" [Supplementary Concept] OR "secukinumab") AND
Filtro para as RS	(search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])
Filtro para ECRs	(randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))
EMBASE	
Linha da patologia	'ankylosing spondylitis'/exp
Linha da intervenção	'secukinumab'/exp OR 'secuquinumabe'/exp
Filtro para as RS	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp
Filtro para ECRs	'clinical trial'/exp

Continua/



Quadro 5. Termos utilizados pelo demandante nas estratégias de busca.

COCHRANE**	
Linha de Intervenção	secukinumab
LILACS***	
Linha da Patologia	("Espondilite Anquilosante" or "Spondylitis, Ankylosing" or "Espondilitis Anquilosante" or "Doença de Bechterew" or "Doença de Marie-Struempell" or "Espondilite Reumatoide" or "Espondilartrite Anquilopoiética" or mh:C05.116.900.853.625.800.850 or mh:C05.550.069.680 or mh:C05.550.114.865.800.850)
Linha de Intervenção	("secukinumab" or "secuquinumabe")
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 "Bechterews 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 testados os filtros sugeridos pela Colaboração Cochrane e pelo grupo SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Aqueles sugeridos pela Colaboração Cochrane apresentaram maior sensibilidade, retornando um número maior de resultados nas buscas e, desta forma, optou-se por esta estratégia para a seleção dos estudos para a revisão. ** Para a base de dados Cochrane, optou-se por utilizar apenas o termo para a medicação e selecionar manualmente os registros segundo a patologia de interesse. Além 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 trials". RS=Revisão Sistemática. ECR=Estudo Clínico Randomizado.

4.1.2. Nova busca de evidências

A fim de verificar a existência de outros estudos que poderiam ser incluídos além dos apresentados pelo demandante, foi realizada busca na literatura, nas bases de dados MEDLINE (via PUBMED), LILACS, COCHRANE e EMBASE. A busca complementar foi realizada, com o objetivo de incluir estudos adicionais de avaliação de tecnologia em saúde, avaliação econômica, juntamente com todos os desenhos de estudos estabelecidos na estratégia PICO (População, Intervenção, Controle e



Outcomes/Resultados) do demandante de modo a contribuir para a avaliação da eficácia e segurança do secukinumabe para o tratamento em segunda linha de espondilite anquilosante (Quadro 6). Dentre os critérios de elegibilidade estabelecidos destacam-se:

- Estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas, estudos de avaliação de tecnologia em saúde e econômica.
- Ensaios clínicos randomizados com grupos intervenção e controle.
- Estudos que contemplassem a avaliação da sobrevida global e/ou sobrevida livre de progressão, considerado um dos principais desfechos no contexto de espondilite anquilosante.

Quadro 6. Termos utilizados na busca complementar.

Base de Dados	Estratégia de Busca Data = 08/05/2017	Estudos Recuperados
Medline(Pubmed)	((((((((((((((("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) OR Spondylitis, Ankylosing[Text Word]) OR Ankylosing Spondylarthritis[Text Word]) OR Spondylarthritis, Ankylosing[Text Word]) OR Ankylosing Spondylitis[Text Word]) OR Spondylarthritis Ankylopoietica[Text Word]) OR Bechterew Disease[Text Word]) OR Bechterew's Disease[Text Word]) OR Rheumatoid Spondylitis[Text Word]) OR Spondylitis Ankylopoietica[Text Word]) OR Ankylosing Spondyloarthritis[Text Word]) OR Ankylosing Spondyloarthritis[Text Word]) OR Spondyloarthritis, Ankylosing[Text Word]))) AND (((("secukinumab" [Supplementary Concept]) OR secukinumab[Text Word]) OR COSENTYX[Text Word]) OR AIN 457[Text Word]) OR AIN457[Text Word]) OR AIN-457[Text Word])	54
EMBASE	#1'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylating spondylitis' OR 'ankylopoietic spondylarthritis' OR 'ankylopoietic spondylitis' OR 'ankylosing spine' OR 'ankylosing spondilitis' OR 'ankylosing spondylarthritis' OR 'ankylosis spondylitis' OR 'ankylotic spondylitis' OR 'bechterew disease' OR 'morbus bechterew' OR 'spinal ankylosis' OR 'spine ankylosis' OR 'spondylarthritis ankylopoietica' OR 'spondylitis ankylopoetica' OR 'spondylitis, ankylosin' OR 'spondyloarthritis ankylopoietica' OR 'vertebral ankylosis' #2 'secukinumab'/exp OR 'ain 457' OR 'ain457' OR 'cosentyx' #3 #1 AND #2	204

Continua/



Quadro 6. Termos utilizados na busca complementar.

Base de Dados	Estratégia de Busca Data = 08/05/2017	Estudos Recuperados
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees #2 Spondylitis, Ankylosing (Word variations have been searched) #3 #1 or #2 #4 secukinumab (Word variations have been searched) #5 COSENTYX (Word variations have been searched) #6 #4 or #5 #7 #3 and #6	41
LILACS	(((((("ANKYLOSING SPONDYLITIS") or "ESPONDILITE ANQUILOSANTE")) or "BECHTEREW DISEASE") or "MARIE-STRUEMPELL DISEASE") or "RHEUMATOID SPONDYLITIS") or "SPONDYLARTHROSIS ANKYLOPOIETICA" [Palavras] and ("secukinumab" or "COSENTYX" [Palavras]	0
Total de Estudos		299

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências (Endnote X1) e o fluxograma das etapas da busca e da seleção dos estudos extraídos e avaliados nas fases I (títulos), II (resumos), III (leitura completa do estudo) e IV (coleta dos dados) foram realizadas em duplicatas, conforme recomendação *Handobook COCHRANE* (HIGGINS; ALTMAN; STERNE, 2011), estão apresentados na Figura 5.

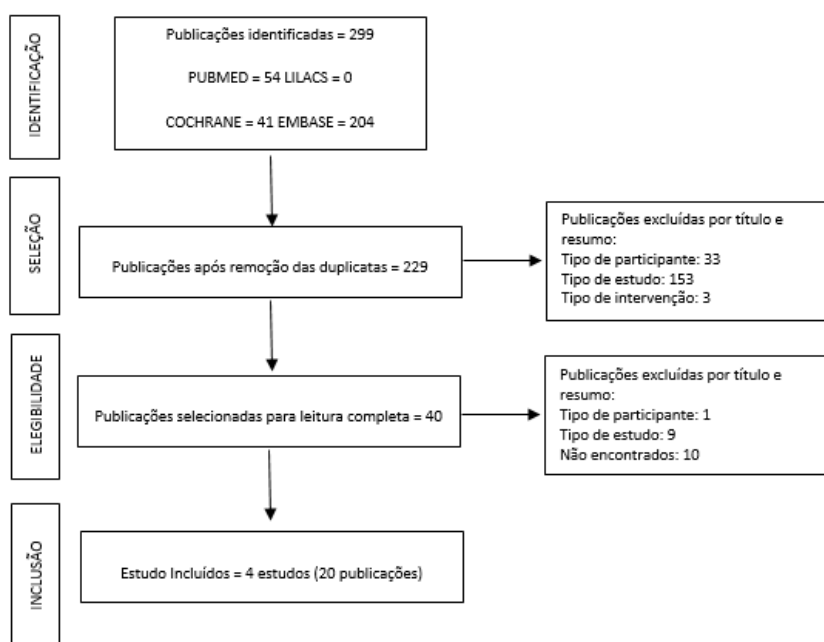


Figura 5. Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC



4.1.3. Resultados

Foi incluído apenas um estudo com dois ensaios clínicos randomizados, cujas características gerais são mostradas no Quadro 7. O demandante incluiu 5 relatos de ambos os estudos (BAETEN *et al.*, 2015a; SIEPER *et al.*, 2016; NICE 2017; BARALIAKOS *et al.*, 2015; BRAUN *et al.*, 2016b) e uma meta-análise em rede comissionada pela empresa demandante. Em uma nova busca realizada pelo CCATES/UFMG, foram incluídos mais 4 estudos com 20 publicações, sendo a maioria delas relatos dos mesmos estudos, MEASURE 1 e 2, incluídos pelo demandante (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017; DEODHAR *et al.*, 2016a; DEODHAR *et al.*, 2016b; SIEPER *et al.*, 2016; BARALIAKOS *et al.*, 2015; BAETEN *et al.*, 2015a; BAETEN *et al.*, 2015b; BAETEN *et al.*, 2015c; BAETEN *et al.*, 2014; BAETEN *et al.*, 2013; BRAUN *et al.*, 2015; DEODHAR *et al.*, 2015; BARALIAKOS *et al.*, 2011; WEI *et al.*, 2011; BAETEN *et al.*, 2012; BARALIAKOS *et al.*, 2012; BARALIAKOS *et al.*, 2011). Além disso, três revisões sistemáticas, todas com meta-análise em rede, foram incluídas pela busca complementar e serão descritas após a descrição da meta-análise em rede apresentada pelo demandante (BETTS *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2016).

Quadro 7. Características dos ensaios clínicos incluídos

Características	Estudos	
	MEASURE 1	MEASURE 2
País de realização	North America, South America, Europe, and Asia	North America, South America, Europe, and Asia
Desenho	Ensaio clínico fase III	Ensaio clínico fase III
População	371 pacientes	219 pacientes
Intervenção e Comparadores	Grupo IV 150mg: Secuquinumabe IV 10mg/kg no início e nas semanas 2 e 4, seguida 150 mg por via subcutânea por 4 semanas Grupo IV 75mg: Secuquinumabe IV 10mg/kg no início e nas semanas 2 e 4, seguida 75 mg por via subcutânea por 4 semanas Grupo placebo	Secuquinumabe 150 mg Secuquinumabe 75 mg Placebo



4.1.3.1. Ensaios clínicos

O ensaio clínico MEASURE 1 (ClinicalTrials.gov NCT01358175) incluiu indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos diagnosticados com espondilite anquilosante moderada a grave com evidência de acometimento articular por exame de raios X. Foi requerido que a doença estivesse ativa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI ≥ 4) e os pacientes apresentaram dor espinhal ≥ 4 cm na escala visual analógica de 10 cm apesar de uso da maior dose tolerável de AINE. Foi permitida a inclusão de pacientes com falha terapêutica há três meses de anti-TNF ou intolerância a algum desses agentes, tendo sido estabelecido um período mínimo de três meses sem aplicação para o início da administração de secuquinumabe. Foi permitido o uso prévio e a continuação do uso de metotrexato, sulfassalazina, prednisona (ou equivalente) e AINE em doses estáveis. Foram excluídos indivíduos com radiografia de tórax com evidência de processo infeccioso em curso ou malignidade; com anquilose total da coluna vertebral; os previamente tratados com quaisquer agentes imunomoduladores biológicos exceto anti-TNF; e indivíduos com histórico de tratamento associado à depleção celular (BAETEN et al., 2015a; CLINICAL TRIAL, 2017a)

Os participantes foram randomizados para receberem placebo intravenoso (IV) seguido por administração subcutânea (SC) (n= 122); secuquinumabe 10 mg/Kg IV seguido de 75 mg SC (n= 124); e secuquinumabe 10 mg/Kg IV seguido de 150 mg SC (n= 125). As doses de indução IV foram administradas nas semanas 0 (linha de base), 2 e 4; e as doses SC foram administradas a cada 4 semanas a partir da semana 8. O estudo foi duplo cego até a semana 16 (avaliação do desfecho primário - ASAS20). A partir desse ponto, os participantes do grupo placebo que não alcançaram ASAS20 foram randomizados para o grupo secuquinumabe 75 mg ou secuquinumabe 150 mg. Participantes de placebo que haviam alcançado ASAS20 na semana 16 foram randomizados para os grupos de tratamento ativo na semana 24 (Figura 6) (BAETEN et al., 2015a; CLINICAL TRIAL, 2017a).

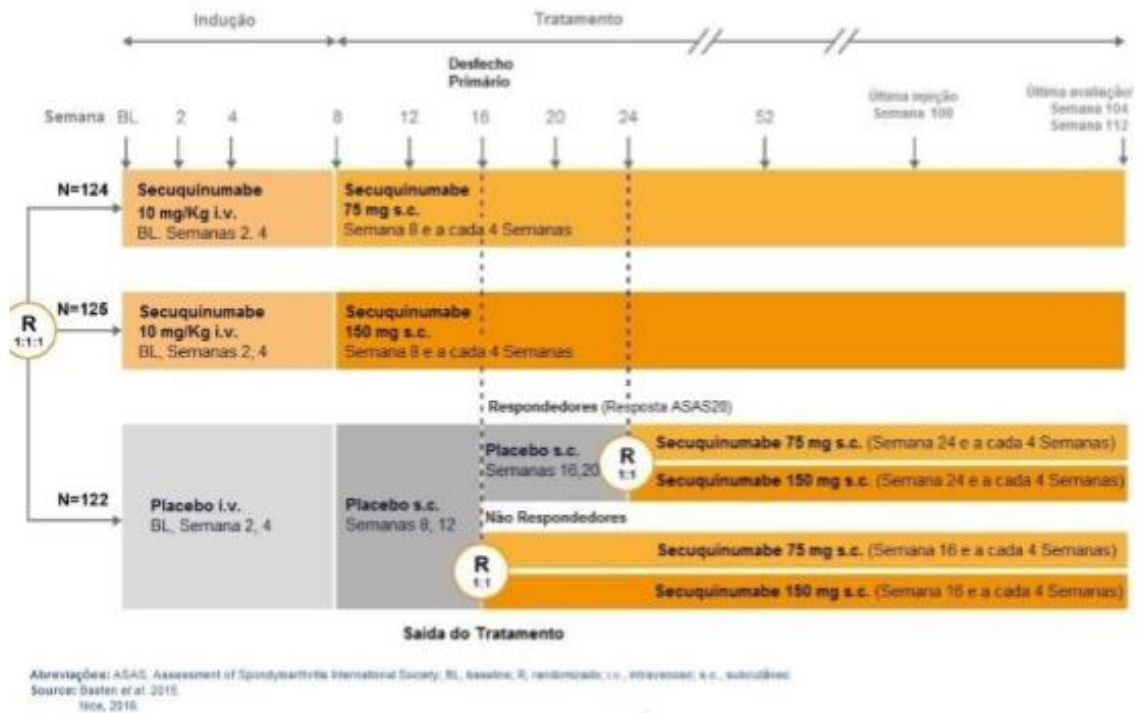


Figura 6. Representação esquemática do estudo MEASURE 1. Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante para incorporação de secuquinumabe

O ensaio clínico MEASURE 2 (ClinicalTrials.gov NCT01649375) teve os mesmos critérios de inclusão e exclusão que MEASURE 1, descritos anteriormente. Os participantes foram randomizados para receberem placebo SC (n= 74); secuquinumabe 75 mg SC (n= 73); e secuquinumabe 150 mg SC (n= 72). As doses de indução SC foram administradas nas semanas 0 (linha de base), 1, 2 e 3, seguido por doses SC a cada 4 semanas a partir da semana 4. O estudo foi duplo cego até a semana 16 (avaliação do desfecho primário - ASAS20). A partir desse ponto, os participantes do grupo placebo foram randomizados para o grupo secuquinumabe 75 mg ou secuquinumabe 150 mg (Figura 7) (BAETEN *et al.*, 2015a; CLINICAL TRIALS, 2017b).

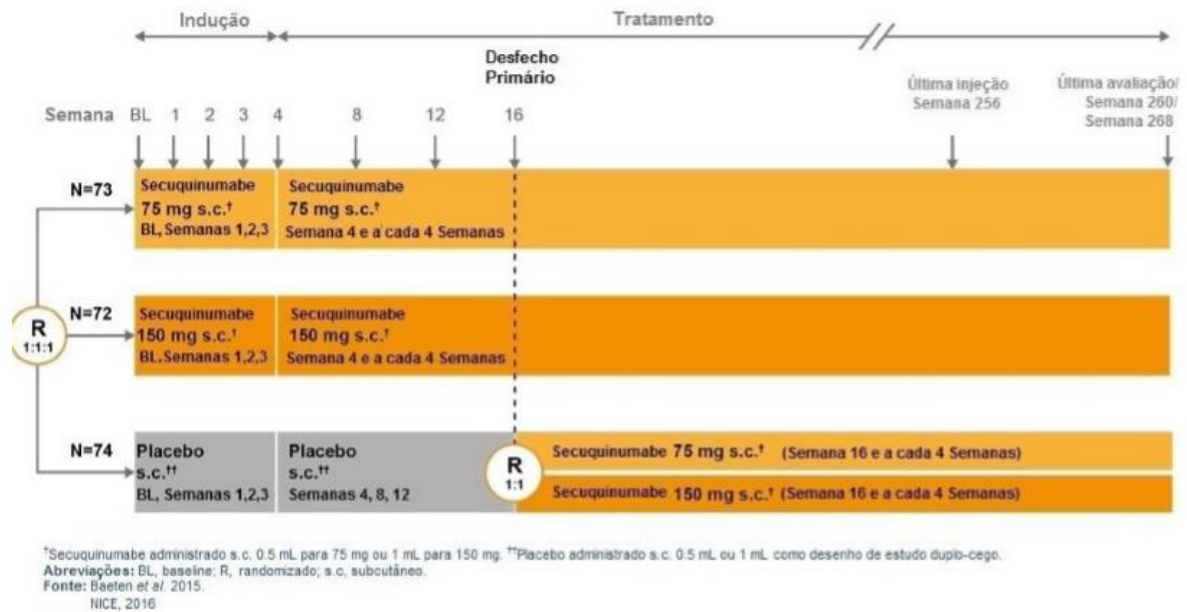


Figura 7. Representação esquemática do estudo MEASURE 2. Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante para incorporação de secuquinumabe

Em ambos os estudos os participantes foram bem balanceados com relação às variáveis clínicas na linha de base (BAETEN *et al.*, 2015a).

- Avaliação do Risco de Viés

No único estudo incluído, MEASURE I e II, foi demonstrado uma boa qualidade metodológica conforme sumarizado na Figura 8 de risco de viés da colaboração Cochrane, porém todos contaram como o aporte financeiro da indústria farmacêutica e não optaram pelo cegamento dos estatísticos (HIGGINS; GREEN, 2011).

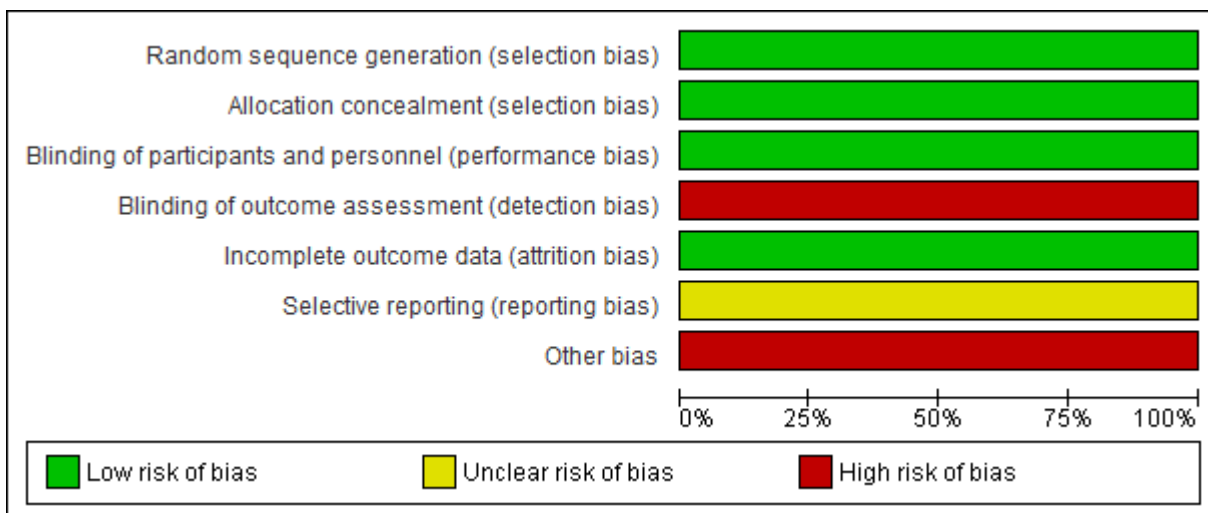


Figura 8. Risco de viés da Cochrane

Para avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas reportadas nesse relatório, foi usada a ferramenta AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*, conforme ADENDO 1). As revisões sistemáticas tiveram qualidade baixa (BETTS *et al.*, 2016), média (ZHANG *et al.*, 2016), alta (CHEN *et al.*, 2016) e alta (NICE 2016) conforme Figura 9 (SHEA *et al.*, 2009).

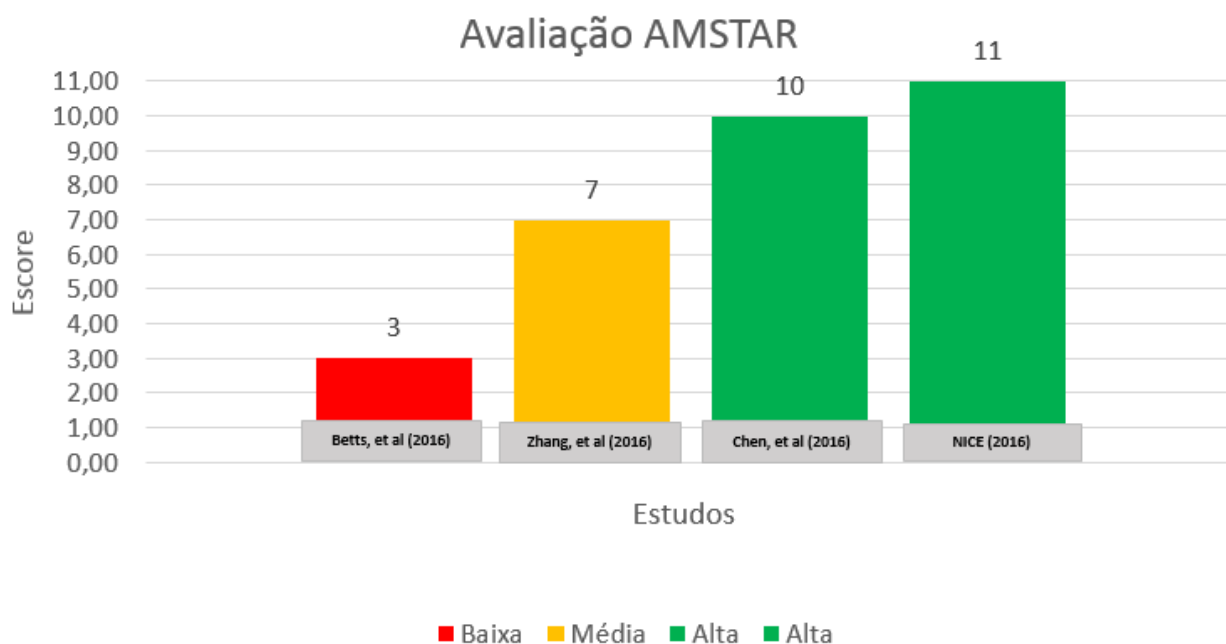


Figura 9. Gráfico da qualidade metodológica da ferramenta AMSTAR.

Segundo a bula do medicamento, secuquinumabe é indicado na dose de 150 mg, por isso o demandante apresentou em sua solicitação os resultados desse grupo de intervenção e será essa a dose avaliada neste relatório (ANVISA, 2017). A dose de 75 mg não foi considerada eficaz (não houve diferença com relação ao grupo placebo quanto ao desfecho primário) (BAETEN *et al.*, 2015a).

- Resumo dos resultados

Desfecho	MEASURE 1		MEASURE 2	
	Secuquinumabe 150 mg	Placebo	Secuquinumabe 150 mg	Placebo
ASAS20	61%*	29%	61%*	28%
ASAS40	42%*	13%	36%*	11%
ASAS5/6	49%*	13%	43%*	8%
ASAS remissão parcial	15%*	3%	14%	4%
BASDAI (mudança da linha de base)	-2,32 ± 0,17*	-0,59 ± 0,18	-2,19 ± 0,25*	-0,85 ± 0,25
BASFI (mudança da linha de base)	-1,8 ± 0,2*	-0,4 ± 0,2	-	-
SF-36 CFS (mudança da linha de base)	5,57 ± 0,59*	0,96 ± 0,61	6,06 ± 0,78*	1,92 ± 0,79
ASQoL (mudança da linha de base)	-3,58 ± 0,42*	-1,04 ± 0,44	-4,00 ± 0,53*	-1,37 ± 0,53
Evento adverso	68	56	61	64



Evento adverso grave	2	4	6	4
Descontinuação devido a evento adverso	1	4	5	5
Infecção ou infestação	30	12	32	27

* Estatisticamente superior ao placebo

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; ASQoL: *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index*; BASFi: *Bath Ankylosing Spondilitis Function Index*; CFS: *Componente Físico Sumarizado*; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*

- ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 e ASAS remissão parcial

A *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) desenvolveu uma medida resumo para verificar os resultados de ensaios clínicos. São avaliados função, dor, mobilidade espinhal, avaliação global pelo paciente, articulações periféricas e entesite, rigidez, marcadores de fase aguda e fadiga. ASAS20 é definido como uma melhoria de pelo menos 20% e melhoria absoluta de pelo menos 1 unidade em uma escala de 0-10 cm em pelo menos três dos quatro domínios com ausência de deterioração (de pelo menos 20% e alteração absoluta ou menos de 1 unidade numa escala de 0-10 cm) no domínio restante (SIEPER *et al.*, 2009):

- Avaliação global do paciente medida em escala visual analógica;
- Avaliação da dor representada pela média dos escores de dor total e noturna, ambas medidas pela escala visual analógica;
- Função segundo o *Bath Ankylosing Spondilitis Function Index* (BASFI);
- Inflamação avaliada segundo o *Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index* (BASDAI).

ASAS40 é considerado uma avaliação mais conservadora da evolução do paciente, pois ao invés de 20% de melhora, o paciente deve apresentar 40% em pelo menos três domínios e não piorar com relação ao domínio restante (SIEPER *et al.*, 2009). Em ambos os estudos incluídos, mais pacientes de secuquinumabe 150 mg alcançaram ASAS20 e ASAS40 em comparação ao placebo em 16 semanas ($p < 0,001$ em ambos os estudos para os dois desfechos). Em MEASURE 1 os resultados foram 61% vs. 29% e 42% vs. 13%, e em MEASURE 2 foram 61% vs. 28% e 36% vs. 11%, respectivamente para ASAS20 e ASAS40. Segundo os autores as respostas alcançadas pelos grupos secuquinumabe 150 mg foram mantidas até a semana 52 (Figuras 10 e 11) (BAETEN *et al.*, 2015b; BAETEN *et al.*, 2014). Essas respostas foram sustentadas ou melhoradas até a semana 104 (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017; BAETEN *et al.*, 2015b).



Em MEASURE 1, 35 (29%) participantes de placebo alcançaram ASAS20 na semana 16. Esses pacientes continuaram utilizando placebo até a semana 24 quando foram re-randomizados para as duas doses de secuquinumabe. Os pacientes que não alcançaram ASAS20 na semana 16 foram re-randomizados a partir dessa avaliação. É possível observar que entre a semana 16 e a semana 24, quando os respondentes foram re-randomizados, houve queda no número de participantes que alcançaram ASAS20 (Figura 12) (BAETEN *et al.*, 2015b). Não foi relatado se havia diferença entre participantes de placebo respondentes e não respondentes com relação a características clínicas na linha de base. Em MEASURE 2, os pacientes de placebo foram re-randomizados para secuquinumabe independentemente de terem alcançado ou não ASAS20 na semana 16 (Figura 13) (BAETEN *et al.*, 2015b).

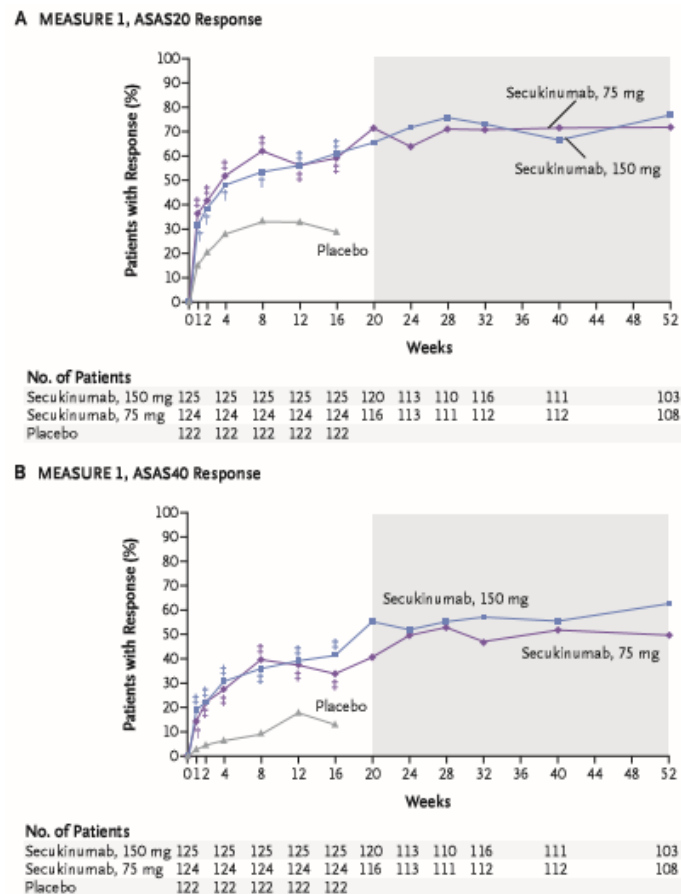


Figura 10. Resultados de ASAS20 (A) e ASAS40 (B) de MEASURE 1. * $p < 0,05$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$ versus placebo. Fonte: BEATEN *et al.*, 2009.

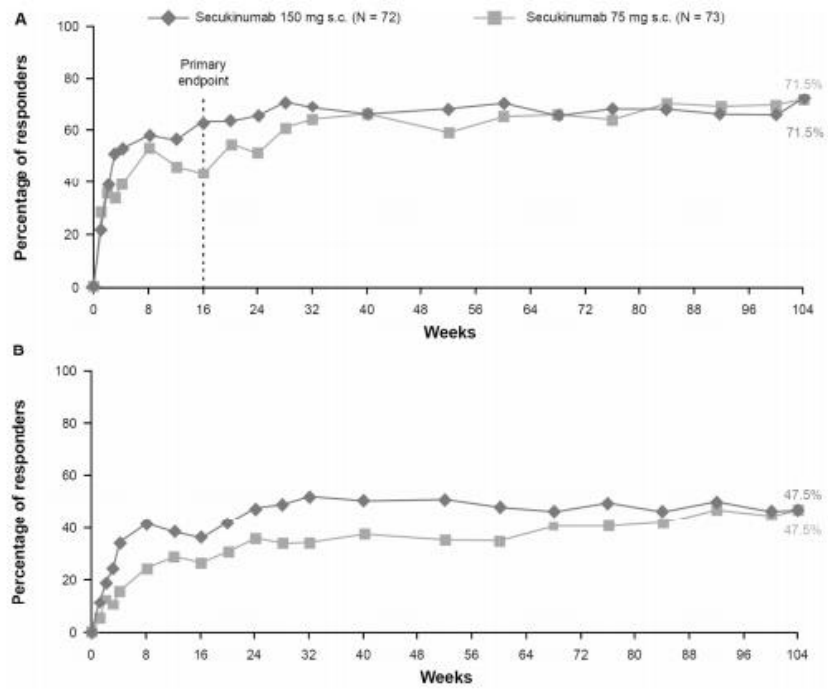
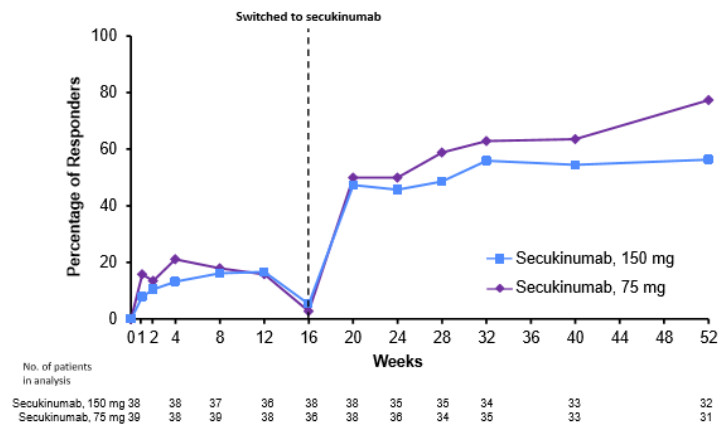


Figura 11. Resultados de ASAS20 (A) e ASAS40 (B) de MEASURE 2. Extraído de MARZO-ORTEZA *et al.*, 2017.



A MEASURE 1 Placebo Non-responders



B MEASURE 1 Placebo Responders

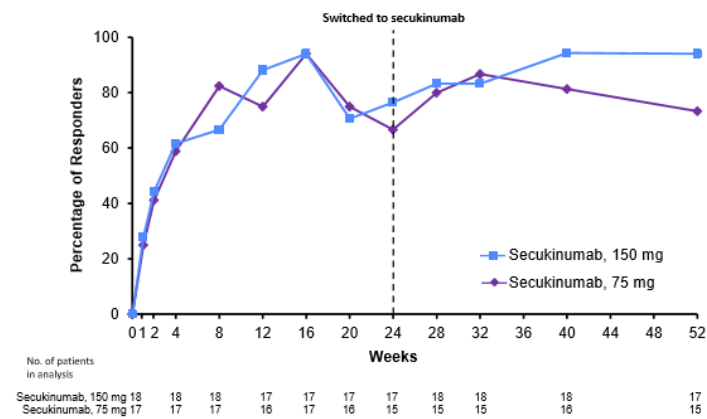


Figura 12. Avaliação de ASAS20 até a semana 52 para pacientes de placebo do estudo MEASURE 1. Participantes que não alcançaram ASAS20 na semana 16 (não-respondentes) foram re-randomizados para secuquinumabe (A). Pacientes que alcançaram ASAS20 na semana 16 (respondentes) foram re-randomizados para secuquinumabe na semana 24). Extraído do apêndice online de BAETEN *et al.*, 2015a

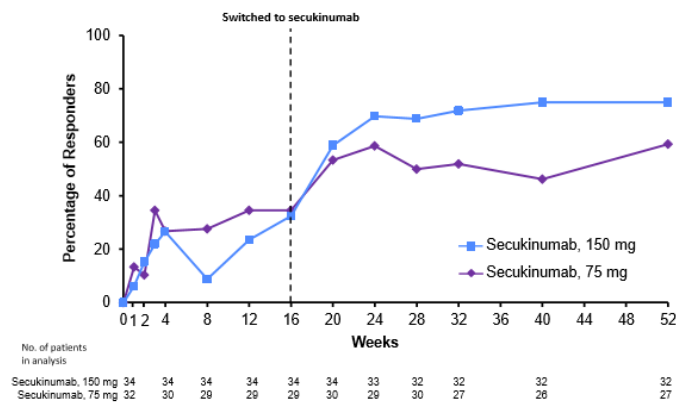


Figura 13. Avaliação da resposta ASAS20 até 52 semanas dos pacientes randomizados para placebo de MEASURE 2. Os pacientes foram re-randomizados para secuquinumabe na semana 16. Extraído do apêndice online de Baeten *et al.*, 2015a



A resposta ASAS5/6 consiste na melhora de pelo menos 20% com relação à linha de base em cinco dos seis domínios: avaliação da atividade da doença pelo paciente; dor; função; inflamação; proteína C reativa; e mobilidade da coluna espinhal (SIEPER *et al.*, 2009). Em ambos os estudos mais participantes de secuquinumabe 150 mg alcançaram ASAS5/6 em comparação com placebo na semana 16; 49% vs. 13% em MEASURE 1 e 43% vs. 8% em MEASURE 2 (BAETEN *et al.*, 2009; BAETEN *et al.*, 2014). Em MEASURE 1, na semana 104, o ASAS 5/6 passou para 64,4% (BAETEN *et al.*, 2015b).

A remissão parcial segundo ASAS é alcançada pelo paciente que pontua até 2 numa escala de 0-10 nos seguintes domínios: avaliação da atividade da doença pelo paciente; dor; função; e inflamação (SIEPER *et al.*, 2009). Em MEASURE 1 mais pacientes de secuquinumabe 150 mg alcançaram remissão em comparação ao placebo ($p < 0,01$) na semana 16 (BAETEN *et al.*, 2014). Na semana 104 esse cenário se manteve (BAETEN *et al.*, 2015b). Em MEASURE 2 não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos intervenção e placebo na semana 16 (BAETEN *et al.*, 2009).

Dos 125 participantes randomizados para secuquinumabe 150 mg, 97 (77,6%) permaneceu no estudo até a semana 104; dos 122 participantes de placebo, 90 (73,8%) permaneceram até a semana 104, sendo que nenhum participante utilizou placebo após a semana 24. Utilizando imputação múltipla para lidar com os dados faltantes, as taxas de resposta ASAS20 e ASAS40 alcançadas nas semanas 16 e 52 com secuquinumabe 150 mg foram mantidas na semana 104, respectivamente 73,7% e 55,7% (Figura 14) (BRAUN *et al.*, 2016).

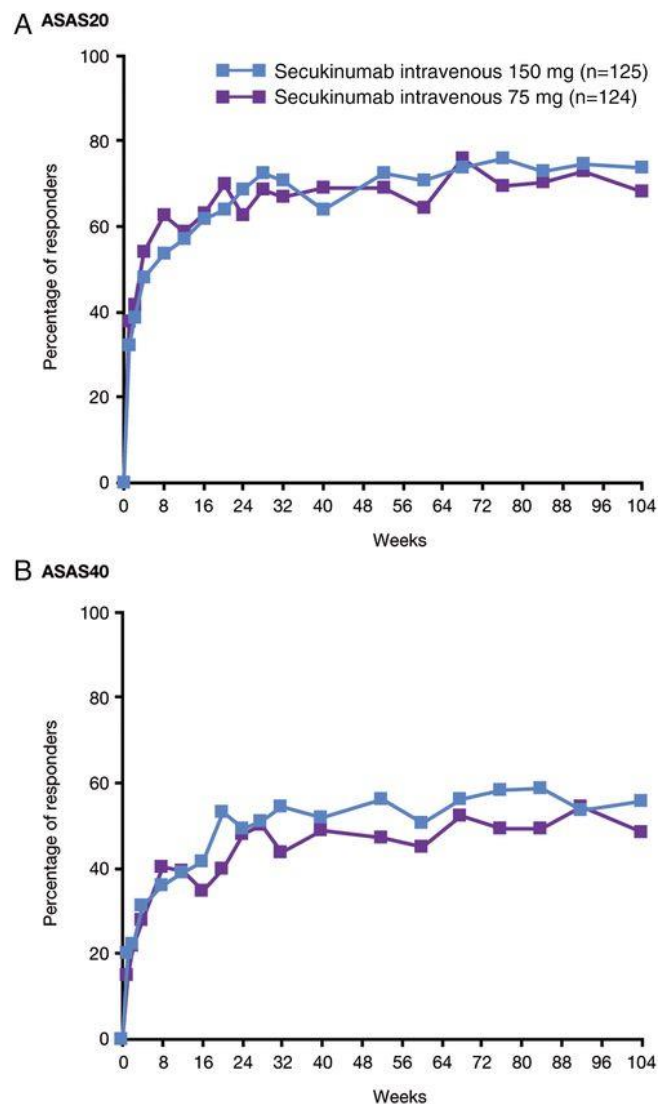


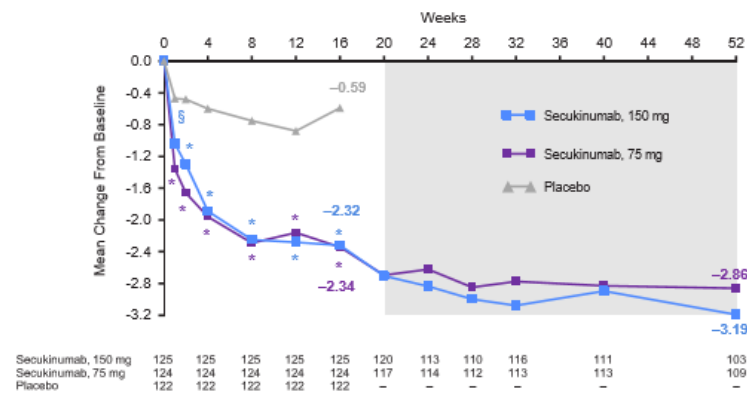
Figura 14. Avaliação de ASAS20 e ASAS40 até a semana 104 de MEASURE 1. Extraído de BRAUN *et al.*, 2016

- **Atividade da doença**

A atividade da doença foi medida segundo a mudança média no BASDAI. Tanto em MEASURE 1 quanto em MEASURE 2 a mudança média em relação à linha de base foi maior no grupo secuquinumabe 150 mg que no grupo placebo na semana 16 (BAETEN *et al.*, 2014). Segundo os autores os resultados dos grupos secuquinumabe se mantiveram na semana 52 (Figura 15) (BEATEN *et al.*, 2009; DEODHAR *et al.*, 2016a). Em MEASURE 1, os autores afirmam que o benefício alcançado até 52 semanas manteve-se na semana 104, utilizando o modelo de efeitos fixos para medidas repetidas (BRAUN *et al.*, 2016; BAETEN *et al.*, 2015b) (Figura 16). Em MEASURE 2, na semana 104, a alteração média dos mínimos quadrados da linha de base no escore BASDAI foi de -2,9 nas duas doses de secuquinumabe (MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017) (Figura 17).



A



B

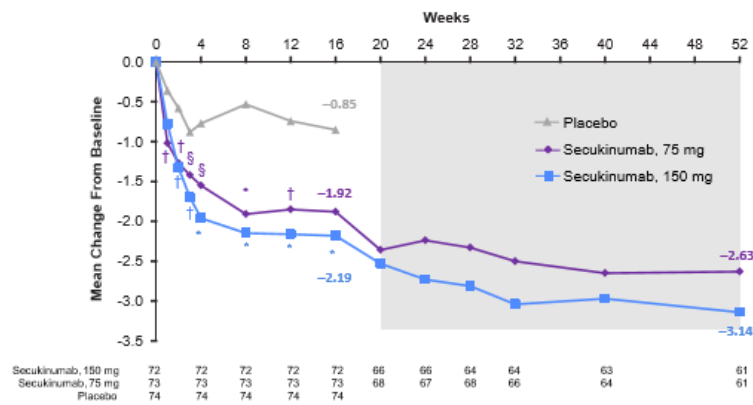


Figura 15. Mudança média no BASDAI para MEASURE 1 (A) e MEASURE 2 (B). * $p < 0,001$; † $p < 0,01$; § $p < 0,05$ versus placebo. Extraído do apêndice de (BEATEN *et al.*, 2009).

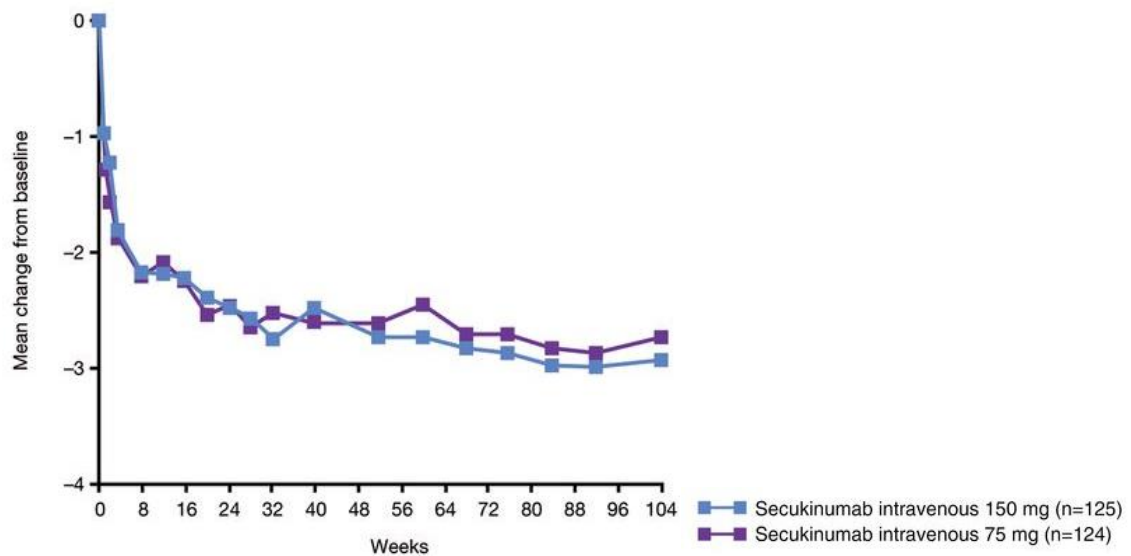


Figura 16. Avaliação da atividade da doença segundo o BASDAI de MEASURE 1

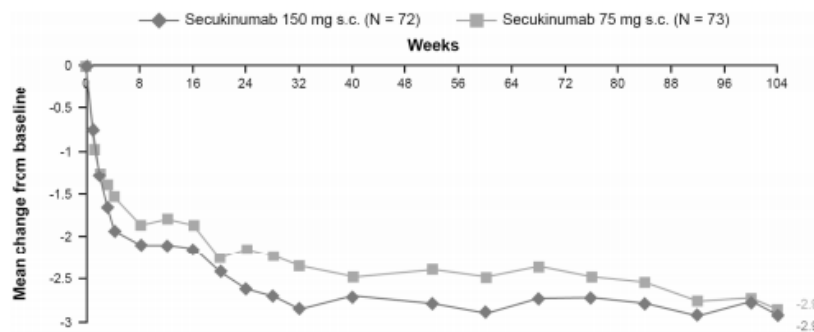


Figura 17. Avaliação da atividade da doença segundo o BASDAI de MEASURE 2. Extraído de MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017

- Funcionalidade

A funcionalidade foi medida segundo o *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), que apresenta uma abordagem para definir e monitorar a capacidade funcional em pacientes com espondilite anquilosante, consistindo em 8 questões específicas sobre a função na espondilite anquilosante e 2 perguntas que refletem a capacidade do paciente para lidar com a vida cotidiana (CALIN *et al.*, 1994). Em MEASURE 1 a mudança média em relação à linha de base foi maior no grupo secuquinumabe que no grupo placebo na semana 16 e se manteve até a semana 52 (Figura 18) (DEODHAR *et al.*, 2016a).

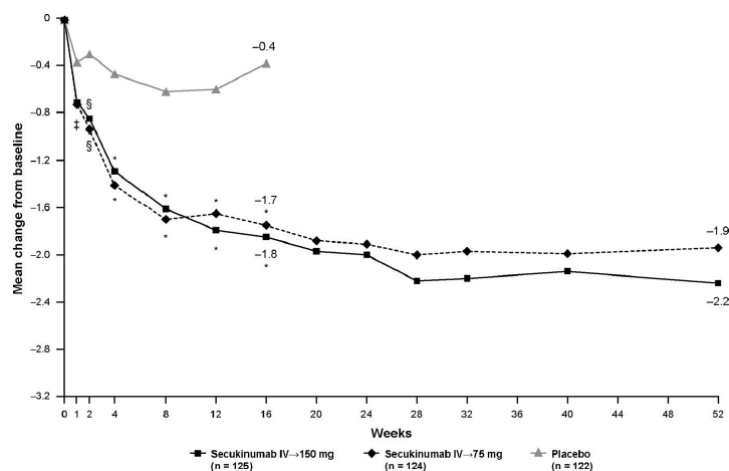


Figura 18. Média de alteração entre a linha de base até a semana 52 no Índice de funcionalidade da Espondilite Anquilosante_ *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) em MEASURE 1.

- Qualidade de vida

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada segundo o componente físico sumarizado da ferramenta *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36). Neste componente são avaliadas as limitações para o desenvolvimento de atividades vigorosas e atividades moderadas



(WARE; KOSINSKI; DEWEY, 2001). Em MEASURE 1 e em MEASURE 2 houve diferença entre os grupos secuquinumabe e placebo na mudança no escore com relação à linha de base ($p < 0,001$ em ambos os estudos (BEATEN *et al.*, 2009; BAETEN *et al.*, 2013).

A ferramenta *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL) também foi utilizada. Essa é uma ferramenta específica para pacientes com espondilite anquilosante, composta por 18 afirmações para as quais o respondente deve assinalar “sim” ou “não” – caso se identifique ou não com a afirmativa (DOWARD *et al.*, 2003). Tanto em MEASURE 1 quanto em MEASURE 2 os participantes de secuquinumabe apresentaram melhora com relação à linha de base maior que os participantes de placebo ($p < 0,01$ em ambos os estudos) (BEATEN *et al.*, 2009; BAETEN *et al.*, 2013).

- **Desfechos radiográficos**

Radiografias laterais da coluna cervical e espinal foram obtidas dos participantes de MEASURE 1 na linha de base e na semana 104. Cada filme foi avaliado segundo o método *Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* modificado (mSASSS), a qual varia de 0 a 72, com pontuações mais altas indicando maior dano radiográfico. 97 participantes de secuquinumabe 150 mg permaneceram no estudo até a semana 104 e apresentaram radiografia avaliável na linha de base e na semana 104. As características basais dos participantes de placebo re-randomizados para secuquinumabe 150 mg eram comparáveis às características basais da população geral do estudo. Dos 56 participantes de placebo re-randomizados para secuquinumabe 150 mg na semana 16 ou 24, 45 apresentaram radiografias avaliáveis da linha de base e da semana 104. As características basais desse grupo de participantes eram comparáveis às características dos participantes originalmente randomizados para secuquinumabe (BRAUN *et al.*, 2016).

Mudança média no mSASSS foi de $0,30 \pm 1,94$ no grupo originalmente randomizado para secuquinumabe 150 mg e de $0,44 \pm 2,09$ nos participantes de placebo randomizados para secuquinumabe 150 mg (Figuras 19 e 20). Mais de 80% dos participantes do estudo não apresentaram progressão radiográfica. Mudança no mSASSS foi maior nos participantes com fatores de mau prognóstico radiográfico na linha de base, por exemplo, entre fumantes e homens (BRAUN *et al.*, 2016).

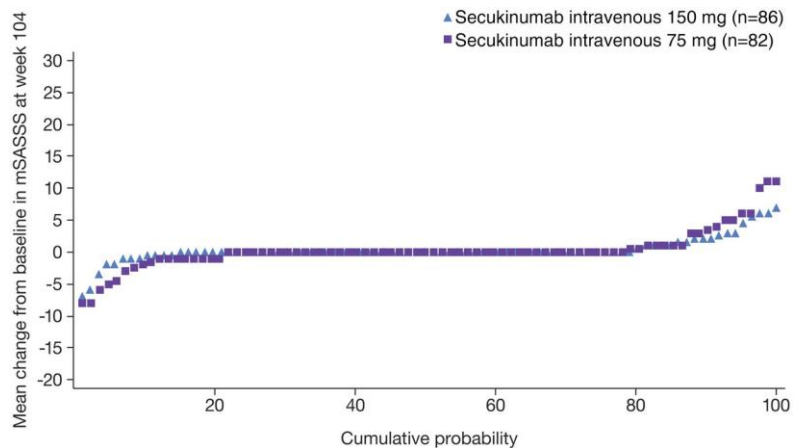


Figura 19. Probabilidade cumulativa de mudança no *Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* modificado para participantes originalmente randomizados para secuquinumabe em MEASURE 1.

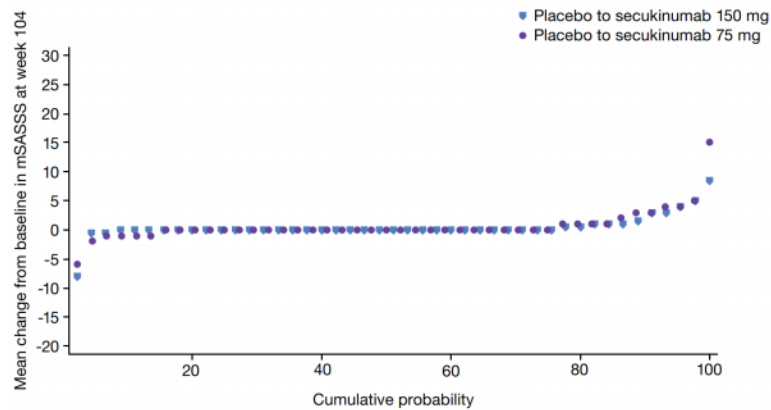


Figura 20. Probabilidade cumulativa de mudança no *Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* modificado para participantes originalmente randomizados para placebo em MEASURE 1.

Dentre os 64 participantes originalmente randomizados para secuquinumabe 150 mg ou 75 mg sem sindesmófitos na linha de base, 95,3% permaneceu livre de sindesmófitos na semana 104. Dos 104 participantes com sindesmófitos na linha de base, 70% não desenvolveu novos sindesmófitos até a semana 104 (BRAUN *et al.*, 2016).

- **Análise de subgrupos: virgens para tratamento com anti-TNF e pacientes que já utilizaram anti-TNF**

Em MEASURE 1, 26% (33) e 27% (33) dos participantes de secuquinumabe 150 mg e placebo, respectivamente, haviam utilizado um anti-TNF. Análise de subgrupos de MEASURE 1 demonstrou superioridade de secuquinumabe 150 mg frente a placebo em relação a ASAS20 e ASAS40 na semana 16, tanto para participantes virgens de tratamento com anti-TNF quanto para aqueles que apresentaram falha ou intolerância a um desses agentes. Para os pacientes que completaram 104



semanas, virgens de tratamento com anti-TNF, que usaram secuquinumabe 150 mg, alcançaram ASAS20 e ASAS40 59/69, (85,5%) e 48/69 (69,6%), respectivamente. Dentre os participantes que haviam utilizado anti-TNF, 10/18 (55,6%) e 8/18 (44,4%) alcançaram ASAS20 e ASAS40, respectivamente (Figura 21) (BRAUN *et al.*, 2016).

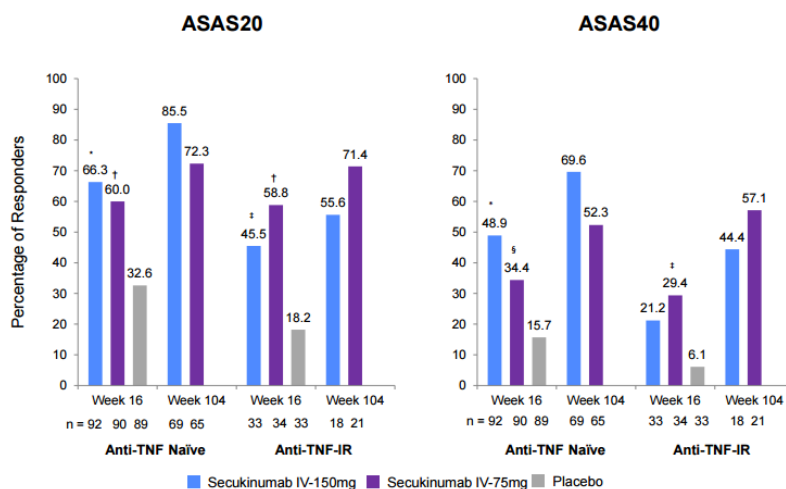


Figura 21. Avaliação de ASAS20 e ASAS40 de participantes de MEASURE 1 virgens (Naive) e sem resposta ou intolerantes (IR) a anti-TNF. * $p < 0.0001$; † $p < 0.001$; § $p < 0.01$; ‡ $p < 0.05$ versus placebo. Dados observados.

Em MEASURE 2, 39% (28) e 39% (29) dos participantes de secuquinumabe 150 mg e placebo, respectivamente, haviam utilizado um anti-TNF. Na semana 16 secuquinumabe 150 mg foi superior a placebo tanto para pacientes virgens de tratamento com anti-TNF quanto para pacientes com uso prévio desses agentes com relação a ASAS20, ASAS40 (Figura 22), ASAS5/6 e componente físico sumarizado de SF-36. Secuquinumabe 150 mg foi superior a placebo com relação a ASQoL e BASDAI (Figura 23) apenas no subgrupo de participantes virgens de tratamento com anti-TNF. Segundo os autores os resultados de 16 semanas mantiveram-se na semana 52 (BAETEN *et al.*, 2015a; SIEPER *et al.*, 2016).

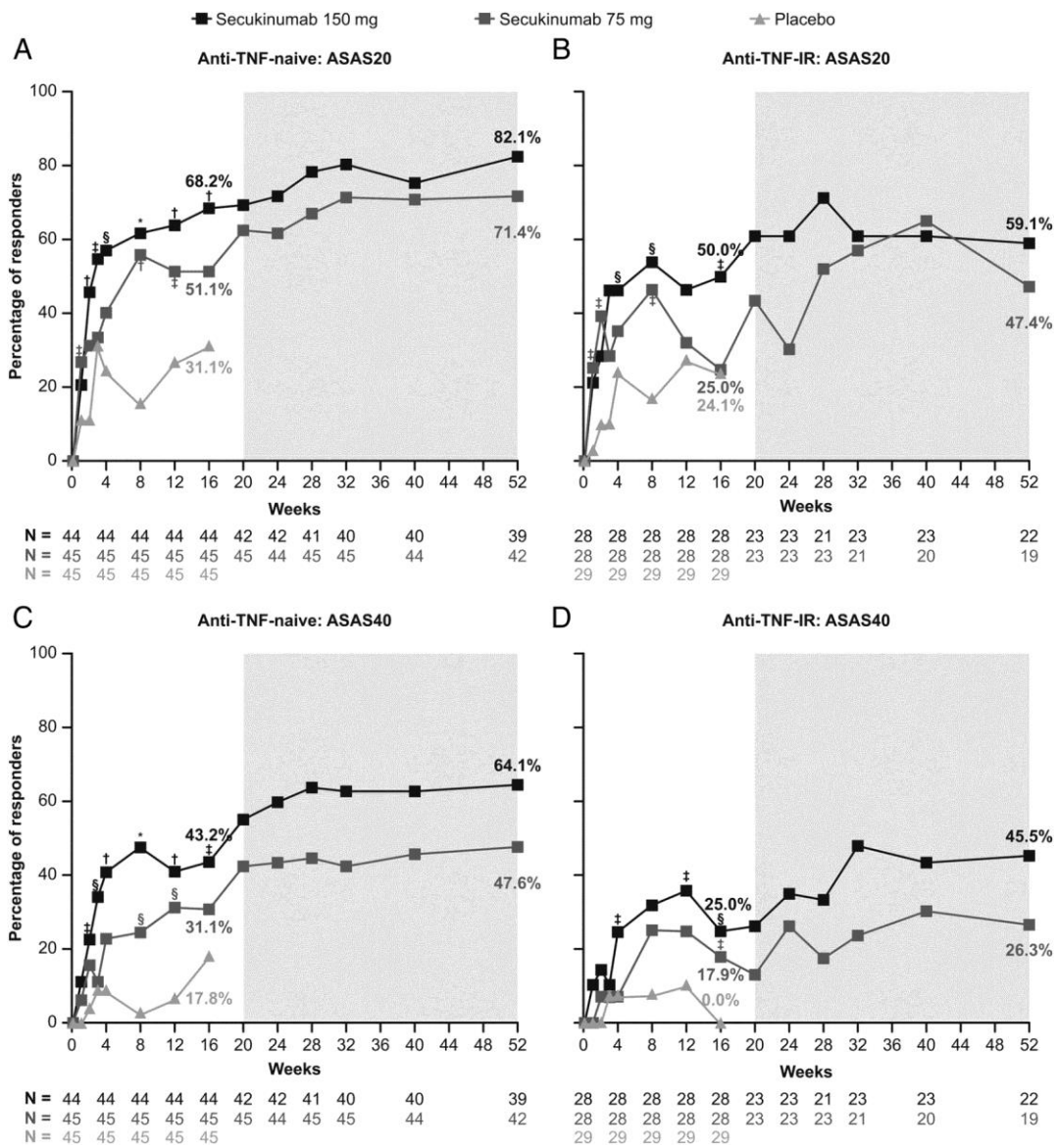


Figura 22. Respostas ASAS20 e ASAS40 em MEASURE 2 para participantes virgens (Naive) e que já utilizaram (IR) anti-TNF. Extraído de SIEPER *et al.*, 2016

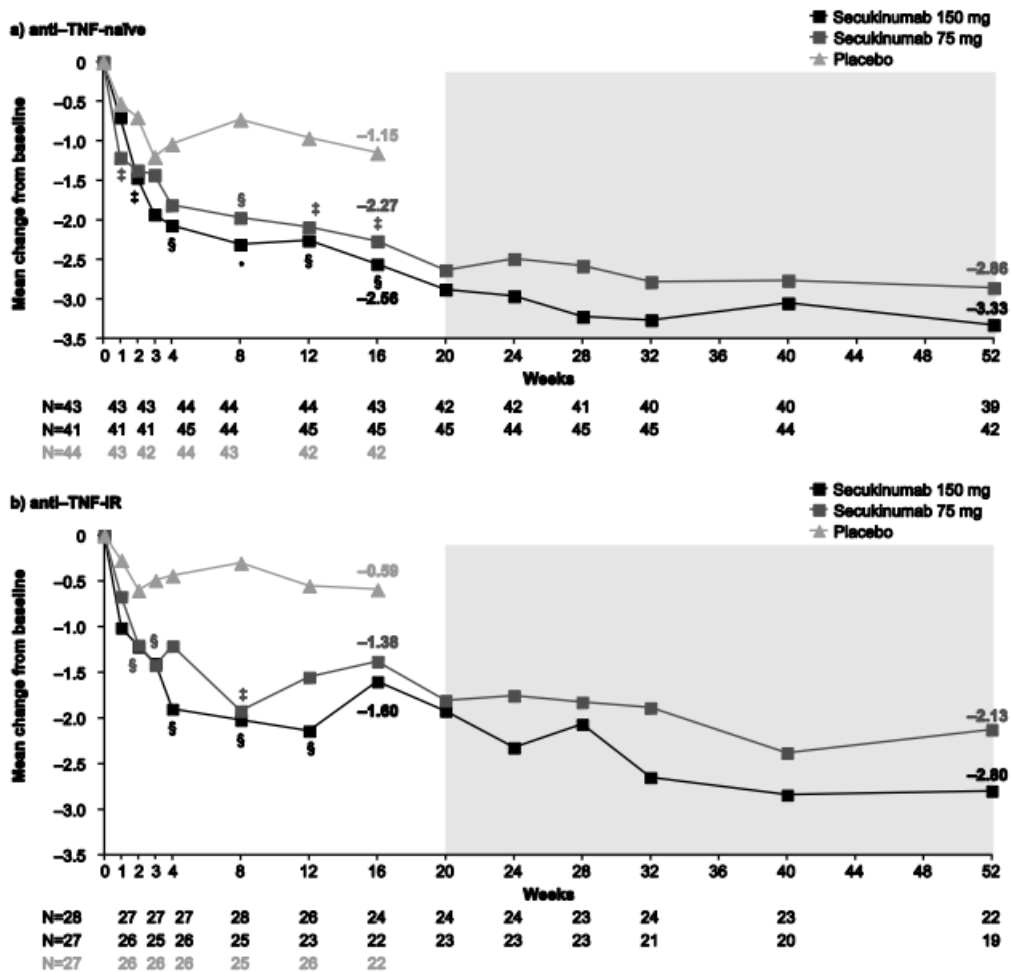


Figura 23. Resposta BADAI em MEASURE 2 para participantes virgens (Naive) (a) e que já utilizaram (IR) (b) anti-TNF. Extraído do apêndice de SIEPER *et al.*, 2016

- Segurança

Os eventos adversos graves mais comuns com secuquinumabe foram nasofaringite, diarreia, dor de cabeça, infecções do trato respiratório superior e faringite (tabela 4). As interrupções devidas a eventos adversos foram infrequentes. A incidência de eventos adversos graves foi baixa e similar entre os dois grupos secuquinumabe. Uma morte foi relatada entre os pacientes tratados com secuquinumabe ao longo do estudo (BEATEN *et al.*, 2015a; MARZO-ORTEGA *et al.* 2017).

As infecções por cândida foram relatadas em quatro pacientes tratados com secuquinumabe (0,7 casos por 100 pacientes-ano de exposição a secuquinumabe), sendo que duas candidíases orais (uma em cada grupo de dose), uma infecção cutânea de cândida (grupo de 150 mg) e uma candidíase genital (grupo de 75 mg). Todos os quatro eventos foram considerados leves e não graves, resolvidos espontaneamente ou com terapia antifúngica padrão e não resultaram em descontinuação do estudo. As infecções virais por herpes - principalmente infecções por herpes, incluindo herpes zoster, foram



relatadas por 8,3% dos pacientes no grupo de 150 mg e 2,2% no grupo de 75 mg. Todos os casos não eram graves. Um levou à descontinuação do tratamento (infecção por herpes zoster no grupo de 150 mg). Neutropenia de grau 3 ocorreu em uma única visita em três pacientes que receberam secuquimumabe 75 mg e um que recebeu secuquimumabe 150 mg. A neutropenia de grau 4 foi relatada em um paciente (grupo de 75 mg) em uma única visita (BEATEN *et al.*, 2015a; MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017).

A doença de Crohn foi relatada como evento adverso não grave em quatro pacientes no grupo de 75 mg (dos quais dois tiveram história de doença de Crohn e apenas um relato de um adenoma de pólipos e cólon) e um paciente no grupo de 150 mg, equivalente a 0,8 casos por 100 pacientes-ano de exposição a secuquimumabe. Dois pacientes (um em cada grupo, um com história de doença de Crohn) descontinuado por causa de um evento adverso de doença de Crohn. Uma história de uveíte foi relatada em 62 (16,7%) pacientes na linha de base. Foi relatado um EA de uveíte em 12 pacientes (sete com história de uveíte) em secuquimumabe, equivalente a 2,0 casos por 100 pacientes-ano de exposição a secuquimumabe. Um era um evento adverso grave (grupo de 150 mg); o caso foi resolvido e não exigiu a descontinuação do tratamento de estudo. Dezesesseis (5,1%) pacientes tiveram história de psoríase. Cinco pacientes relataram um EA de psoríase durante o estudo (dois em 75 mg, três em 150 mg), três dos quais foram descritos como piora ou exacerbação da psoríase. Nenhum evento adverso de psoríase foi considerado grave ou exigiu interrupção do tratamento (BEATEN *et al.*, 2015a; MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017).

Quatro pacientes tratados com secuquimumabe (dois em cada grupo de dose) tiveram eventos cardiovasculares que atenderam os critérios de evento cardíaco adverso: três infartos do miocárdio e um acidente vascular cerebral isquêmico. Nenhum desses eventos levou à descontinuação do tratamento. A incidência de eventos cardíacos adversos graves foi de 0,6 por 100 pacientes-ano de exposição a secuquimumabe. Foram notificados quatro casos de tumores malignos/não especificados (0,6 por 100 pacientes-ano de exposição a secuquimumabe), todos antes da semana 52 e foram descritos anteriormente (BEATEN *et al.*, 2015a; MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017).

Os anticorpos anti-secuquimumabe emergentes do tratamento foram detectados na semana 104 em dois pacientes do grupo secuquimumabe 150 mg. Não foram detectados anticorpos neutralizantes e nenhum paciente experimentou perda de resposta ASAS20. (BEATEN *et al.*, 2015a; MARZO-ORTEGA *et al.*, 2017).



4.1.3.2. Meta-análise em rede

O demandante encomendou a elaboração de uma meta-análise em rede pelo método Bayesiano para a empresa *Redwood Outcomes*. O objetivo foi comparar o secuquinumabe 150 mg aos medicamentos biológicos registrados com indicação de tratamento para espondilite anquilosante: adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e o ainda não incorporado pelo SUS, certolizumabe pegol no tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes que apresentaram falha ao tratamento com DMARD sintéticos. Os desfechos considerados foram ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, BASDAI, BASFI e o componente físico sumarizado de SF-36 nas avaliações controladas (semanas 12 ou 16 dos estudos). Os ensaios clínicos incluídos na meta-análise foram identificados por meio de revisão sistemática da literatura.

Os resultados descritos nesse relatório são das meta-análises considerando tanto pacientes virgens de tratamento com anti-TNF quanto pacientes com falha a anti-TNF; com a inclusão de MEASURE 1, apesar de a dose de indução ter sido administrada por via intravenosa; e considerando desfechos reportados da semana 12 ou da semana 16. Os autores do estudo apresentaram vários resultados considerando diferentes cenários: exclusão de MEASURE 1 (devido a utilização de indução por administração intravenosa), restrição de tipo de paciente (histórico de uso de anti-TNF), e considerando apenas os desfechos da semana 12. Os resultados foram considerados concordantes com as análises apresentadas neste documento.

- **Resultados**

Foram incluídos 10 ensaios clínicos que avaliaram 2.043 participantes. Esses estudos contemplaram 24 braços de tratamento no total e com exceção de um estudo no qual infliximabe e etanercepte foram comparados, o restante utilizou placebo como controle (Tabela 1). Foi conduzida uma análise de subgrupo que incluiu apenas pacientes virgens de tratamento com biológicos que incluiu sete estudos (1.361 participantes).



Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes dos estudos incluídos no estudo de meta-análise em rede apresentado pelo demandante.

Medicamento/ Estudo/Grupos	n	Sexo masculino (n (%))	Idade*	Duração da doença	HLA-B27 positivo (n (%))	BASDAI
Adalimumabe						
ATLAS (van der Heijde et al. (2006))						
Adalimumabe	208	157 (75,5)	41,7 ± 11,69	11,3 ± 9,99	163 (78,4)	5,2 ± 2,2
Placebo	107	79 (73,8)	43,4 ± 11,32	10,0 ± 8,34	85 (79,4)	5,6 ± 2,2
Hu et al., (2012)						
Adalimumabe	26	24 (92,3)	28,2 ± 6,9	7,4 ± 5,7	25 (96,2)	3,7 ± 2,1
Placebo	20	20 (100,0)	27,4 ± 7,2	7,6 ± 4,6	19 (95,0)	3,9 ± 2,0
Huang et al. (2014)						
Adalimumabe	229	185 (80,8)	30,1 (8,7)	8,1 (6,0)*	219 (95,6)	4,3 (2,3)
Placebo	115	95 (82,60)	29,6 (7,5)	7,7 (4,7)*	109 (94,8)	4,4 (2,3)
Certolizumbe pegol						
RAPID-axSpA (Landewe et al. (2014))						
Certolizumabe 200 mg	65	(72,3)	41,0 (10,8)	8,8 (0,3; 32,7) ^a	53 (81,5)	5,6 (2,3)
Certolizumabe 400 mg	56	(73,2)	41,9 (11,5)	8,8 (0,3; 44,8) ^a	44 (78,6)	5,7 (2,3)
Placebo	57	(71,9)	41,6 (12,8)	10,2 (0,3; 50,9) ^a	48 (84,2)	6,0 (2,0)
Etanercepte						
SPINE (Dougados et al. (2011))						
Etanercepte	39	37 (95)	46 \bar{F} 11	19 \bar{F} 10	31 (79)	6,3 ± 2,0
Placebo	43	39 (91)	46 \bar{F} 10	23 \bar{F} 11	36 (86)	5,7 ± 1,9
Golimumabe						
GO-RAISE (Inman et al (2008))						
Golimumabe 50 mg	138	102 (73,9)	38,0 (30,0-47,0)	11,0 (6,0-18,0) ^b	112 (81,8)	5,0 (3,2-6,7)
Golimumabe 100 mg	140	98 (70,0)	38,0 (29,0-46,0)	9,5 (4,0-18,0) ^b	118 (84,3)	5,4 (3,4-7,3)
Placebo	78	55 (70,5)	41,0 (31,0-50,0)	16,0 (5,0-25,0) ^b	66 (84,6)	4,9 (3,5-6,8)

Continua/



Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes dos estudos incluídos no estudo de meta-análise em rede apresentado pelo demandante.

Medicamento/ Estudo/Grupos	n	Sexo masculino (n (%))	idade	Duração da doença	HLA-B27 positivo (n (%))	BASFI
Infliximabe						
ASSERT (van der Heijde et al. (2005))						
Infliximabe 5 mg/Kg	201	157 (78,1)	40,0 (32,0-47,0)	7,7 (3,3-14,9)	173 (86,5)	5,7 (4,5- 7,1)
Placebo	78	68 (87,2)	41,0 (32,0-47,0)	13,2 (3,7-17,9)	69 (88,5)	6,0 (4,1- 7,2)
Secuquinumabe						
MEASURE 1 (Beaten et al., 2015))						
Secuquinumabe 150 mg	125	84 (67)	40,1±11,6	6.5±6.9 ^c	86 (69)	5,6 ± 2,2
Placebo	122	85 (70)	43,1±12,4	8.3±8.9 ^c	99 (80)	5,8 ± 2,0
MEASURE 2 (Beaten et al., 2015))						
Secuquinumabe 150 mg	72	46 (64)	41,9±12,5	7,0±8,2 ^c	57 (79)	-
Placebo	74	56 (76)	43,6±13,2	6,4±8,9 ^c	58 (78)	-
Etanercepte vs. Infliximabe						
Giardina et al (2010)						
Infliximabe	25	19 (76)	31,9±9,2	15,4±10,6	23 (92)	6,1 ± 0,9
Etanercepte	25	20 (80)	32,6±6,8	15,7±6,5	24 (96)	6,5 ± 1,1

* Duração dos sintomas

** Idade média em anos ± desvio-padrão ou idade média em anos (intervalo de confiança)

^a Duração dos sintomas em anos (mínimo; máximo)

^b Anos desde o aparecimento de sintomas de espondiloartrite (dor nas costas, uveíte, psoríase, dactilite, entesite, artrite periférica, ou doença inflamatória intestinal)

^c tempo desde o diagnóstico

- ASAS20, ASAS40 e ASAS5/6

Para ASAS20 e ASAS40 todas as intervenções mostraram uma resposta estatisticamente superior a placebo, com exceção de etanercepte que foi similar ao placebo com relação a ASAS40. O risco relativo (RR) de uma resposta ASAS20 para secuquinumabe 150 mg em comparação com o placebo foi de 2,19 (Intervalo de credibilidade - ICr: 1,78; 2,66). O RR de uma resposta ASAS40 para secuquinumabe 150 mg em comparação com o placebo foi de 3,13 (ICr: 2,25; 4,30). Todas as



intervenções apresentaram resultados semelhantes. Nenhuma intervenção mostrou diferença estatisticamente significativa quando comparado a secuquinumabe 150 mg. A rede de evidências é mostrada na Figura 24. Oito estudos avaliaram ASAS5/6 (NICE,2017). Todos os tratamentos, exceto etanercepte 50 mg duas vezes por semana, foram superiores ao placebo. Secuquinumabe 150 mg apresentou RR de 4,61 (ICr: 3,20; 6,68) quando comparado ao placebo (Figura 25) (relatório apresentado pelo demandante, Novartis).

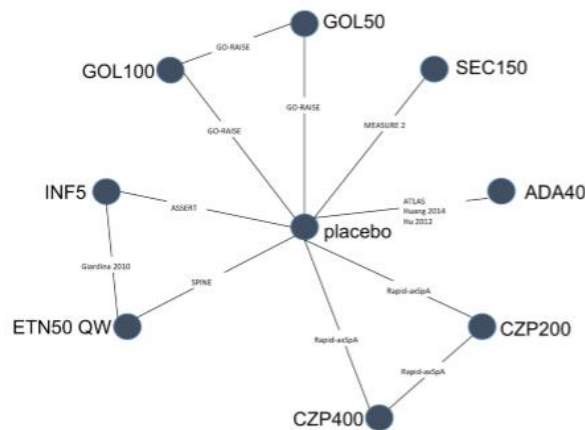


Figura 24. Rede de evidências da meta-análise em rede apresentada pelo demandante para ASAS20 e ASAS40. ADA40: adalimumabe 40 mg; CYP400: certolizumabe pegol 400 mg; CYP200: certolizumabe pegol 200 mg; ETAN50 QW: etanercepte 50 mg uma vez por semana; GOL50: golimumabe 50 mg; GOL100: golimumabe 100 mg; INF5: inflixumabe 5 mg/Kg; SEC150: secuquinumabe 150 mg

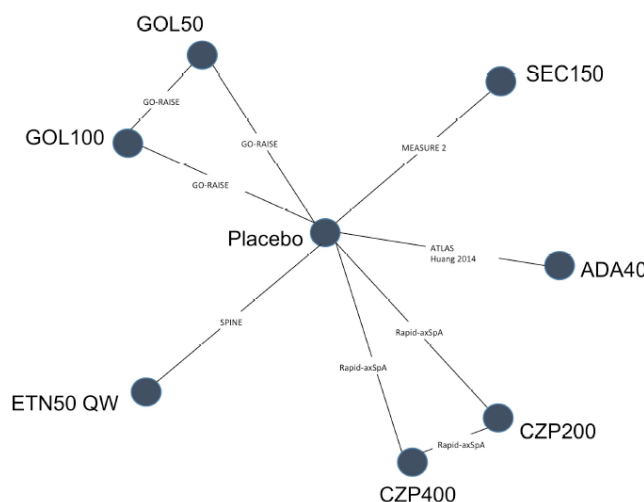


Figura 25. Rede de evidências da meta-análise em rede apresentada pelo demandante para ASAS5/6. ADA40: adalimumabe 40 mg; CYP400: certolizumabe pegol 400 mg; CYP200: certolizumabe pegol 200 mg; ETAN50 QW: etanercepte 50 mg uma vez por semana; GOL50: golimumabe 50 mg; GOL100: golimumabe 100 mg; SEC150: secuquinumabe 150 mg



- Atividade da doença

Todos os tratamentos foram superiores ao placebo com uma alteração média da linha de base no BASDAI para secuquinumabe 150 mg de -1.60 (ICr: -2,00; -1,20) em comparação ao placebo. Infiximabe foi superior ao secuquinumabe 150 mg com uma mudança média de -1,83 (ICr -3,00; -0,69) em favor do infiximabe. Segundo os autores do estudo de meta-análise em rede, qualquer estimativa em relação ao infiximabe deve ser interpretada com cautela, pois esta intervenção está ligada à rede apenas através do estudo GIARDINA *et al* (2010), que não tem braço placebo, e compara apenas infiximabe ao etanercepte 50 mg semanal (Figura 26) (relatório apresentado pelo demandante, Novartis).

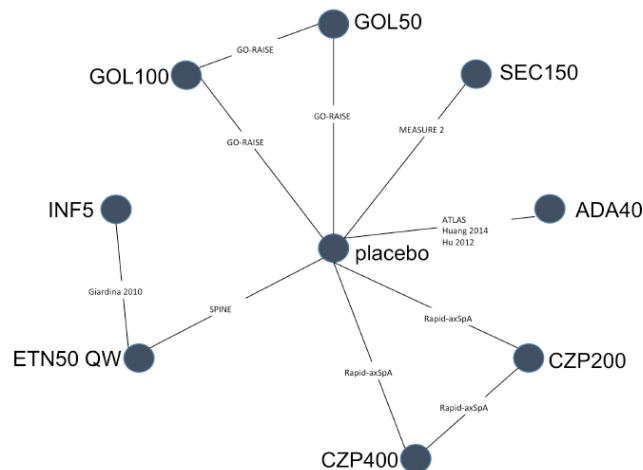


Figura 26. Rede de evidências da meta-análise em rede apresentada pelo demandante para BASDAI. ADA40: adalimumabe 40 mg; CYP400: certolizumabe pegol 400 mg; CYP200: certolizumabe pegol 200 mg; ETN50 QW: etanercepte 50 mg uma vez por semana; GOL50: golimumabe 50 mg; GOL100: golimumabe 100 mg; INF5: infiximabe 5 mg/Kg; SEC150: secuquinumabe 150 mg

- Funcionalidade

Oito estudos foram incluídos na análise de BASFI. A variação média de secuquinumabe 150 mg em relação ao placebo, foi de -1,47 (ICI: -1,84; -1,09), que foi uma redução maior do que todos os outros tratamentos, exceto golimumabe e infiximabe (Figura 27) (relatório apresentado pelo demandante, Novartis).

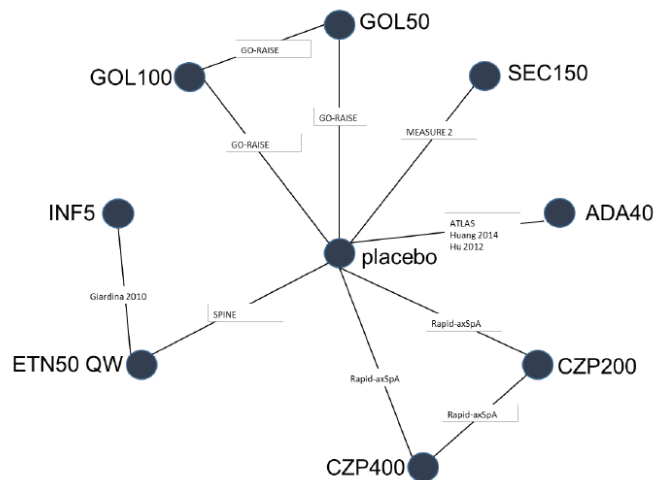


Figura 27. Rede de evidências da meta-análise em rede apresentada pelo demandante para BASFI. ADA40: adalimumabe 40 mg; CZP400: certolizumabe pegol 400 mg; CZP200: certolizumabe pegol 200 mg; ETN50 QW: etanercepte 50 mg uma vez por semana; GOL50: golimumabe 50 mg; GOL100: golimumabe 100 mg; INF5: infliximabe 5 mg/Kg; SEC150: secuquinumabe 150 mg

- Qualidade de vida

Quatro estudos foram incluídos na análise com componente físico sumarizado de SF-36. Apenas duas intervenções foram incluídas nesta análise e tanto secuquinumabe 150 mg quanto adalimumabe mg foram superiores ao placebo. A alteração média da linha de base para secuquinumabe 150 mg em comparação com o placebo foi de 4,44 (ICr: 3,11; 5,75). Não houve diferença estatisticamente significativa entre adalimumabe e infliximabe (Figura 28) (relatório apresentado pelo demandante, Novartis).

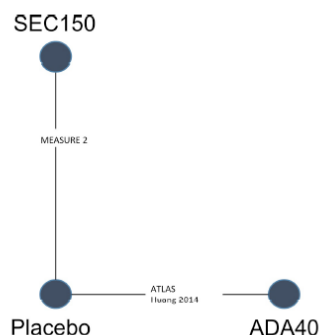


Figura 28. Rede de evidências da meta-análise em rede apresentada pelo demandante para o Componente Físico Sumarizado de SF-36. ADA40: adalimumabe 40 mg; SEC150: secuquinumabe 150 mg



4.2. Revisões sistemáticas incluídas pela busca complementar

O estudo de Betts *et al.* 2016 realizou uma meta-análise em rede avaliando monoclonais anti-TNF e interleucinas, bem como os custos dos tratamentos. Foi realizada uma revisão da literatura direcionada para identificar ensaios clínicos randomizados para adalimumabe, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e secuquinumabe para o tratamento de espondilite anquilosante ativa. A eficácia clínica foi avaliada utilizando ASAS20 e ASAS40 e sintetizada através de uma meta-análise de rede *bayesiana*. Foram identificados quinze estudos (ATLAS, 2006; LAMBERT; 2007; HUANG, 2014; RAPID-AXSPA, 2014; CALIN, 2004; GORMAN, 2002; ENBREL AS STUDY, 2003; ETANERCEPT STUDY 314, 2006; GIARDINA, 2010; BAO, 2014; GO-RAISE, 2008; ASSERT, 2005; BRAUN, 2008; MEASURE 1, 2015; MEASURE, 2015) que avaliaram os desfechos taxa de resposta ASAS20/ASAS40 da semana 12 à semana 16.

Para o desfecho ASAS20, a taxa de resposta teve os seguintes resultados: Placebo 27.9% (25.3%, 30.6%); Adalimumabe 63.6% (53.2%, 72.5%, OR=4.5; 3.0-6.7); Certolizumabe pegol 50.5% (32.9%, 68.4%, OR=2.6, 1.3-5.5); Etanercepte 62% (52.3%, 71.1%, OR=4.2, 2.9-6.2); Golimumabe 60% (47.4%, 71.8%, OR=3.9, 2.4-6.5); Infliximabe 71.7% (59.5%, 82.0%, OR=6.6, 3.9-11.6); Secuquinumabe 60.3% (48.1%, 71.8%, OR=4.0, 2.3-6.6). Para o ASAS40 foram reportados os seguintes resultados: Placebo 13.5% (11.4%, 15.9%); Adalimumabe 49.2% (36.0%, 63.4%, OR=6.2, 3.8-10.8); Certolizumabe pegol 34.8% (18.8%, 56.2%, OR=3.4, 1.5-8.1); Etanercepte 41.4% (25.6%, 60.1%, OR=4.6, 2.3-9.3); Golimumabe 38.6% (24.5%, 55.5%, OR=4.0, 2.2- 7.8); Infliximabe 51.5% (33.4%, 70.0%, OR=6.8, 3.3-14.8); Secuquinumabe 42.4% (28.1%, 59.2%, OR=4.7, 2.6-9.1). No entanto, os resultados da meta-análise não acrescentaram mudanças na direção dos resultados, demonstrando que todos os biológicos possuem eficácia equivalente.

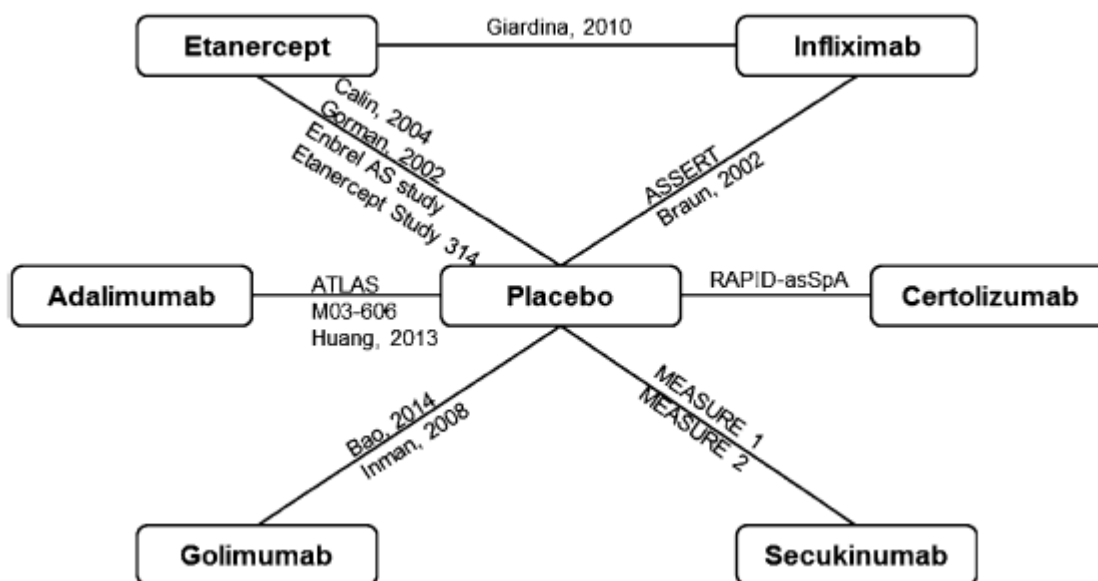


Figura 29. Rede de evidências de agentes biológicos para o tratamento da espondilite anquilosante ativa. Um total de 15 ensaios de fase III para AS ativos foram identificados através de uma revisão da literatura específica e foram incluídos na rede.

Em outra meta-análise em rede, conduzida por Chen *et al.* (2016) para avaliar a eficácia comparativa de todos os regimes de terapia biológica para espondilite anquilosante, foi realizada uma revisão sistemática e uma meta-análise de rede *bayesiana* de ensaios clínicos randomizados. Foram usadas as bases de dados PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov, até junho de 2015. Foram incluídos quatorze estudos: DAVIS, 2003 (Etanercepte vs. Placebo); CALIN, 2004 (Etanercepte vs. Placebo); VAN DER HEIJDE, 2005 (Infiximabe vs. placebo); VAN DER HEIJDE, 2016-1 (Adalimumabe vs. placebo); VAN DER HEIJDE, 2016-2 (Etanercepte 1x por semana vs. etanercepte); INMAN, 2008 (Golimumabe 50mg vs Golimumabe 100 mg vs Placebo); GIARDINA, 2010 (Etanercepte 50 mg 1x por semana vs infliximabe 5mg/kg); INMAN, 2010 (infliximabe 3mg/kg vs placebo); NAVARRO-SARABIA, 2011 (etanercepte 50 mg 2x por semana vs etanercepte 50 mg 1x por semana); BAETEN, 2013 (secuquinumabe vs placebo); SIEPER, 2014 (tocilizumabe vs placebo); HUANG, 2014 (Adalimumabe vs placebo); BAO, 2014 (golimumabe 50 vs placebo) e NCT00195819 (Adalimumabe vs placebo). Alguns estudos nessa meta-análise foram recuperados anteriormente pelo estudo descrito acima e outros foram inéditos.

No que diz respeito à ASAS20: adalimumabe; etanercepte 25mg 2x por semanas ou 50mg 1x por semana; golimumabe 100mg ou 50mg e infliximabe 5mg foram associados com melhor efeito terapêutico quando comparado com placebo. Os autores relatam que nenhum dos outros agentes



incluindo etanercepte 50 mg 2x por semana, infliximabe 3mg, secuquinumabe e tocilizumabe foram superiores ao placebo. No que diz respeito ao Secuquinumabe, contudo, deve se destacar que o estudo incluído na referida meta-análise (Baeten, 2013), é um relato de fase II do ensaio clínico, em que os pacientes (n=37) receberam o medicamento por via endovenosa. Assim, a comparação estabelecida para o secuquinumabe, objeto de avaliação desse relatório, não é plausível, devido à comparação entre estudos de fases distintas (fase II para secuquinumabe e fase III para os demais medicamentos), que apresentam limitações inerentes a cada fase e, conseqüente impacto na qualidade da evidência apresentada, sobretudo o tamanho da amostra e tipo e período de avaliação dos desfechos. Além disso, a via administração e dose (via endovenosa, 10mg/Kg) avaliadas no estudo não são as aprovadas para uso atualmente (via subcutânea, 150mg). Em eficácia comparativa de todas as intervenções biológicas na meta-análise em rede, apenas infliximabe 5mg foi visto como sendo superior ao tocilizumabe (OR=4,81; IC = 95% 1,43-17,04), não foram encontradas superioridades nas comparações entre os outros medicamentos. Com referência ASAS40 e a remissão parcial ASAS5/6 em comparação com o placebo, apenas adalimumabe foi associado a um melhor efeito (OR=5,89; IC=95% 1,17-31,12; OR=8,00, IC= 95% 1,65-42,19; respectivamente). Na eficácia comparativa de todas as intervenções biológicas da meta-análise de rede bayesiana para todos os resultados secundários, nenhum regime foi significativamente superior aos demais. Não foi evidenciado diferenças com os estudos do demandante, secuquinumabe demonstrou a mesma eficácia na meta-análise em rede, quando comparando aos outros biológicos, mesmo com as limitações impostas pelo estudo considerado para o medicamento.

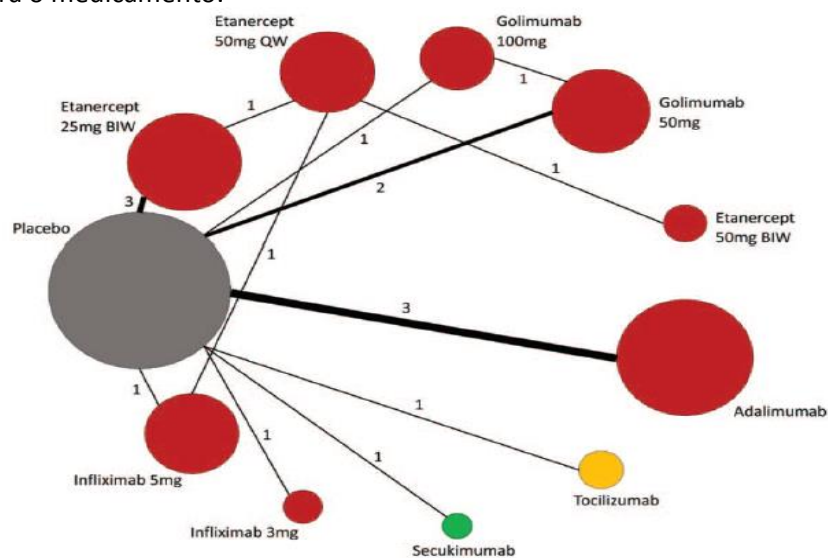


Figura 30. Rede de todas as comparações elegíveis para o desfecho primário de terapias biológicas em pacientes com espondilite anquilosante. QW = 1x por semana, BIW= 2X por semana.



No estudo de Zhang *et al.* 2016 foi realizada uma outra comparação indireta para verificar a eficácia e a segurança dos agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) comparado ao secuquinumabe. Os autores realizaram buscas nas bases de dados: Pubmed (*medline*), Embase e Cochrane Library, entre os anos de 1996 a 2015. Foram recuperados 13 estudos (PARK, 2014; HUANG, 2014; VAN DER HEIJDE, 2006; SIEPER, 2012; HAIBEL, 2008; DOUGADAS, 2010; VAN DER HEIJDE, 2006; CALIN, 2004; DAVIS, 2003; BRAUN, 2002; VAN DER HEIJDE, 2005; INMAN, 2008; BAETEN, 2015). Alguns estudos incluídos nessa revisão foram descritos anteriormente em outras meta-análises em redes. Quanto ao desfecho de eficácia ASAS20 os resultados da comparação por pares não mostraram diferença significativa entre os agentes anti-TNF e o secuquinumabe. Em comparação com as outras drogas, o infliximabe apresentou uma maior taxa de resposta do ASAS20 seguido pelo infliximabe biossimilar, porém sem diferença estatística. Quanto ao ASAS40, o resultado da comparação em pares não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre a eficácia dos anti-TNF e secuquinumabe. Em conclusão, os resultados mostraram que todos os seis agentes têm eficácia semelhante na melhoria das pontuações ASAS20 e ASAS40. Os autores afirmam que infliximabe e infliximabe biossimilar podem ser a melhor escolha no tratamento da espondilite anquilosante, entretanto essa afirmação não se sustenta, visto que a diferença não foi estatisticamente significativa, conforme relatado anteriormente.

4.3. Limitações dos estudos apresentados pelo demandante e dos estudos demais incluídos

A estruturação da pergunta do PTC pelo acrônimo PICO revelou que foram considerados como comparadores os medicamentos biológicos disponíveis pelo SUS para espondilite anquilosante (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe). Entretanto, no que concerne a estudos primários, foram incluídos apenas estudos controlados por placebo. A busca complementar não recuperou nenhum estudo primário cabeça-cabeça. A condução de estudos de superioridade entre medicamentos biológicos é pouco provável, uma vez que a amostra necessária poderia impossibilitar sua condução. Entretendo, a empresa poderia ter avaliado seu medicamento como não inferior ou equivalente aos demais medicamentos biológicos já licenciados para espondilite anquilosante, o que requereria amostra menor.

Além da limitação de secuquinumabe não ter sido comparado a um tratamento ativo, o período no qual os estudos foram controlados foi de apenas 16 semanas. Isso pode ter evidenciado benefício precoce do tratamento. Entretanto, todos os participantes dos estudos foram acompanhados por até 104 semanas que, apesar de não garantir superioridade do tratamento, demonstraram que o efeito se manteve.



A análise de subgrupos apresenta limitações tanto para MEASURE 1 quanto para MEASURE 2, devido ao número pequeno de participantes incluídos que havia apresentado falha ou intolerância a anti-TNF. Com relação aos desfechos radiográficos avaliados, além da importante limitação de não terem sido avaliados frente controle ativo, a concordância entre os avaliadores das radiografias foi modesta (80%), sendo observada maior variabilidade quando mudança >0 era registrada. O coeficiente de correlação intraclasse para a concordância entre avaliadores foi de 0,570 para *Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* modificado (BRAUN *et al.*, 2016).

A meta-análise de comparação indireta apresentada pelo demandante avaliou o resultado de secuquinumabe no tratamento de espondilite anquilosante frente aos demais medicamentos biológicos disponíveis no SUS e o certolizumabe pegol. Foi relatado que seriam avaliados os pacientes com falha terapêutica, intolerância ou contraindicação a MMCD sintético, entretanto essa análise não foi apresentada, uma vez que na maioria dos estudos incluídos não foi necessário que o paciente se encaixasse nessas situações para ser incluído. Usualmente era requerido falha a AINE. No estudo RAPID-axSpA de Landewe *et al* (2014), que avaliou o certolizumabe pegol, foi requerido que 40% dos pacientes tivessem histórico de uso com anti-TNF, sendo que o motivo para a interrupção de tratamento não poderia ser falha primária. No estudo GO-RAISE (INMAN *et al.*, 2008), que avaliou o golimumabe, os pacientes eram elegíveis se apresentassem falha a AINE ou MMCD sintético. No único estudo cabeça-cabeça (GIARDINA *et al.*, 2010), que comparou Etanercepte *versus* Infliximabe, os participantes deveriam ser virgens de tratamento com anti-TNF.

A meta-análise apresentada possui limitações importantes as quais também foram apontadas pelos autores. Predominantemente, a base de evidências era pequena em relação ao número de intervenções examinadas, o que resultou em uma rede de tratamentos que não incluiu muitas comparações diretas (relatório apresentado pelo demandante, Novartis). Segundo a bula de golimumabe, a dose recomendada para o tratamento de espondilite anquilosante é de 50mg por mês (ANVISA,2017b). Na meta-análise foi incluída a dose de 100mg, o que contribuiu artificialmente para a robustez da rede de evidências.

Ainda segundo os autores, nem todos os estudos relataram todos os desfechos, ou se relataram, o fizeram de forma que não possibilitou a inclusão na meta-análise. Essa foi a justificativa para a heterogeneidade não ter sido discutida de forma satisfatória no estudo. Ainda, alguns fatores de confusão potenciais foram desequilibrados em sua distribuição através de comparações. Notavelmente, a duração da doença foi substancialmente maior no estudo de Giardina *et al.* (2010). Também foram observadas diferenças na idade média e no escore BASFI na linha de base (Tabela 1).



As diferenças nos métodos utilizados para lidar com a descontinuação também variaram, sendo que alguns ensaios clínicos empregaram a estratégia *Last Observation Carried Forward* enquanto outros empregaram *Non-responder imputation* ou *Mixed-effects models with repeated measures*. Uma vez que apenas um único ensaio informou a maioria das comparações, não foi possível quantificar o efeito desses métodos sobre os resultados (relatório apresentado pelo demandante, Norvatis).

5. ANÁLISE ECONÔMICA

Apesar de não haver estudos que comparam o secuquimumabe com uma alternativa terapêutica ativa, a meta-análise de comparação indireta conduzida pelo demandante e corroborada pelos estudos encontrados na busca complementar sugerem equivalência entre os tratamentos avaliados, permitindo a condução de estudo de custo-minimização. As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Secuquimumabe 150 mg	Adequado
3. Comparador	Anti-TNF disponíveis pelo SUS	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com espondilite anquilosante	Adequado
5. Desfecho	-	-
6. Horizonte temporal adequado	Dois anos	Adequado
7. Duração de cada ciclo	-	-
8. Taxa de desconto	-	-
9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (comprador Ministério da Saúde)	Adequado
10. Modelo	-	-
11. Tipos de custos	Diretos (custo do medicamento)	Adequado



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
12.Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Foi estimada sem considerar compartilhamento da dose	Adequado
13.Busca por evidência	-	-
14.Origem dos dados econômicos	Custo dos medicamentos disponíveis pelo SUS extraídos do Diário Oficial da União	Adequado
15.Origem dos dados de efetividade	-	-
16.Razão de custo-efetividade incremental	-	-
17.Análise de sensibilidade	Foram realizadas duas: variação do peso corporal (altera a quantidade de frascos do infliximabe); e variação do preço de aquisição dos comparadores	Adequado

5.1.Métodos

Foi conduzido estudo de custo-minimização considerando a perspectiva do Sistema Único de Saúde no qual o secuquinumabe foi comparado aos medicamentos biológicos anti-TNF disponíveis pelo SUS (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe). A população considerada foi de pacientes com espondilite anquilosante ativa que não tenham respondido adequadamente ao tratamento com AINE, e/ou DMARD sintéticos e/ou agentes anti-TNF. O horizonte de tempo foi de 1 ano. Importante salientar que a análise descreve o custo de tratamento por paciente no primeiro ano e no segundo ano, de modo a capturar os custos decorrentes das diferenças entre as posologias do primeiro ano e do segundo ano em diante para secuquinumabe e comparadores (quando aplicável). Foram consideradas as posologias determinadas no PCDT para espondilite anquilosante (adalimumabe, etanercepte e infliximabe e no Relatório de Recomendação (golimumabe) (CONITEC, 2016) (Tabela 2). Foram considerados os custos de aquisição dos medicamentos conforme relatado no Diário Oficial da União e o preço de aquisição proposto para secuquinumabe (Tabela 3). O compartilhamento de dose não foi considerado.



Tabela 2. Quantidade de frascos considerados para a composição dos custos de tratamento conforme posologias estabelecidas

Medicamento	Posologia	Número de aplicações no primeiro ano	Número de aplicações no segundo ano em diante
Secuquinumabe ¹	A dose recomendada é de 150 mg, via injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2 e 3, seguida por administração de manutenção mensal com início na semana 4	15	12
Adalimumabe ²	40mg, por via subcutânea, duas vezes/mês.	24	24
Etanercepte ²	50mg, por via subcutânea, quatro vezes/mês	48	48
Infliximabe ^{2*}	5mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0,2, 6 e depois a cada dois meses	8	6
Golimumabe ³	50 mg, por via subcutânea, sempre no mesmo dia de cada mês	12	12

¹ Esquema posológico de acordo com a bula do produto (ANVISA, 2017a); ² Esquema de administração recomendado no PCDT de espondilite anquilosante (BRASIL, 2014a). ³ Esquema de administração conforme relatório de recomendação nº 213 de maio de 2016 (CONITEC, 2016). * considerado peso corporal de 70 Kg

Tabela 3. Custo de aquisição dos medicamentos biológicos disponíveis pelo SUS e preço proposto pelo demandante para o secuquinumabe

Medicamento	Custo unitário de aquisição pelo Ministério da Saúde (R\$)	Fonte
Adalimumabe	659,68	DOU 23/09/2016
Etanercepte	330,85	DOU 06/10/2016



Infliximabe	901,95	DOU 30/12/2016
Golimumabe	1.276,98	DOU 12/05/2016
Secuquinumabe	659,68	Proposta

5.2. Resultados

O custo anual do tratamento com secuquinumabe 150 mg, por paciente, em comparação aos demais biológicos atualmente disponibilizados pelo SUS para o tratamento da EA, estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Custo anual do tratamento de espondilite anquilosante com os medicamentos biológicos disponíveis pelo SUS e com secuquinumabe

Medicamento	Primeiro ano		Segundo ano em diante	
	Custo por paciente (R\$)	Diferença com relação ao secuquinumabe (R\$)	Custo por paciente (R\$)	Diferença com relação ao secuquinumabe (R\$)
Secuquinumabe	9.895,20	-	7.916,16	-
Golimumabe	15.323,76	-5.428,56	15.323,76	-7.407,60
Adalimumabe	15.832,32	-5.937,12	15.832,32	-7.916,16
Etanercepte	15.880,80	-5.985,60	15.880,80	-7.964,64
Infliximabe	28.862,40	-18.967,20	21.646,80	-13.730,64

5.3. Análise de sensibilidade

Foi conduzida análise de sensibilidade determinística na qual o impacto nos resultados foi avaliado por meio da variação de um parâmetro por vez enquanto os demais permaneceram constantes (Quadro 9).

Quadro 9. Parâmetros alterados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Descrição
Peso corporal médio	Caso base: 70 Kg. Análise de sensibilidade: 60 kg. Neste cenário o número de ampolas de infliximabe necessárias por aplicação altera de 4 ampolas para 3 ampolas.
Custo de aquisição dos	Caso base: custo de aquisição do Ministério da Saúde.



comparadores	Análise de sensibilidade: redução de 10% no custo de aquisição dos seguintes medicamentos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Manutenção do custo de aquisição de secuquinumabe.
--------------	---

Na análise de sensibilidade com variação do peso corporal, apenas o custo de tratamento com infliximabe mudou, sendo menor e por isso a diferença desse medicamento com o tratamento com secuquinumabe diminuiu de R\$18.967,20 para R\$11.751,60 (Tabela 5).

Tabela 5. Análise de sensibilidade: peso corporal médio de 60 Kg.

Medicamento	Primeiro ano		Segundo ano em diante	
	Custo por paciente (R\$)	Diferença com relação ao secuquinumabe (R\$)	Custo por paciente (R\$)	Diferença com relação ao secuquinumabe (R\$)
Secuquinumabe	9.895,20	-	7.916,16	-
Golimumabe	15.323,76	-5.428,56	15.323,76	-7.407,60
Adalimumabe	15.832,32	-5.937,12	15.832,32	-7.916,16
Etanercepte	15.880,80	-5.985,60	15.880,80	-7.964,64
Infliximabe	21.646,80	-11.751,60	16.235,10	-8.318,34

A análise de sensibilidade com redução de 10% no custo dos medicamentos comparadores revelou que o custo do tratamento com secuquinumabe ainda é menor (Tabela 6).

Tabela 6. Análise de sensibilidade: redução de 10% no custo de aquisição dos comparadores

Medicamento	Primeiro ano		Segundo ano em diante	
	Custo por paciente (R\$)	Diferença com relação ao secuquinumabe (R\$)	Custo por paciente (R\$)	Diferença com relação ao secuquinumabe (R\$)
Secuquinumabe	9.895,20	-	7.916,16	-
Golimumabe	13.791,38	-3.896,18	13.791,38	-5.875,22
Adalimumabe	14.249,09	-4.353,89	14.249,09	-6.332,93
Etanercepte	14.292,72	-4.397,52	14.292,72	-6.376,56
Infliximabe	25.976,16	-16.080,96	19.482,12	-11.565,96



6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

6.1. Análise apresentada pelo demandante

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação do secuquinumabe no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde no âmbito federal, num horizonte de tempo de 5 anos.

6.1.1. Métodos

Foi desenvolvido um modelo que estima o número de pacientes com espondilite anquilosante elegíveis ao tratamento com biológico e o investimento necessário para a incorporação de secuquinumabe no SUS. O impacto orçamentário foi calculado através da comparação do cenário atual (sem secuquinumabe) versus cenário pós-incorporação de secuquinumabe (com secuquinumabe).

Baseado no atual PCDT foi desenvolvido um modelo de Markov que simula o fluxo atual de tratamento com biológicos no SUS dos pacientes com espondilite anquilosante. Neste modelo, os pacientes transitam entre o primeiro, segundo ou terceiro agente biológico. A cada ciclo de um ano, o paciente pode manter-se em tratamento com o mesmo agente biológico ou migrar para um próximo agente biológico, conforme ilustrado na Figura 31.



Figura 31. Desenho do modelo de Markov apresentado pelo demandante

O demandante estimou o número de pacientes com espondilite anquilosante, atualmente tratados com terapia biológica no SUS com base nas informações de demanda de medicamentos coletada da base de dados oficial do SUgrS (DATASUS). De acordo com esses dados, até setembro de 2016, haviam 16.112 pacientes com espondilite anquilosante tratados com biológicos no SUS, sendo



53% (8.509) tratados com adalimumabe, 33% (5.370) com etanercepte e 14% (2.233) com o infliximabe. De acordo com o atual PCDT, na falha de tratamento com o 1º agente biológico, o paciente pode migrar para um 2º biológico e na falha deste, para um 3º biológico. Portanto, a partir do DATASUS, foram obtidos também os números de pacientes atualmente tratados com cada agente biológico, distribuídos entre 1º, 2º e 3º agente biológico, conforme descrito na Tabela 7. Estas informações obtidas do DATASUS até setembro/2016 foram consideradas como sendo o ano base da presente análise de impacto orçamentário.

Tabela 7. Número de pacientes tratados com biológicos

Tratamento	1º medicamento	2º medicamento	3º medicamento	Total
Adalimumabe	8.348	105	56	8.509
Etanercepte	5.241	82	47	5.370
Infliximabe	2.159	35	39	2.233
Total	15.748	222	142	16.112

Fonte: DATASUS, set/2016

Em maio de 2016, foi publicada a decisão final da CONITEC, recomendando positivamente a incorporação de golimumabe no SUS (CONITEC, 2016). No entanto, conforme o DATASUS, não houve demanda de golimumabe até setembro. Desta forma, só serão considerados pacientes em tratamento com golimumabe a partir do ano 1 deste modelo. Conforme o DATASUS, nos últimos 12 meses, houve a entrada de 4.029 pacientes novos elegíveis ao biológico no SUS, sendo 55% tratados com adalimumabe, 32% com etanercepte e 13% com infliximabe.

Sendo assim, para o presente modelo, foi considerada a entrada de novos pacientes que migram para a 1ª terapia biológica, a partir do ano 1. No cenário sem o secuquinumabe, considerou-se que do total de novos pacientes, 49% migram para adalimumabe, 28% para etanercepte, 12% para infliximabe e 11% para golimumabe. No cenário com o secuquinumabe, adotou-se como premissa que 30% dos novos pacientes migram para o secuquinumabe, conforme mostrado na Tabela 8.

Tabela 8. Taxa de distribuição de novos pacientes, segundo estimativa do demandante

Medicamento	Cenário SEM secuquinumabe	Cenário COM secuquinumabe
Adalimumabe	49%	34%
Etanercepte	28%	20%
Infliximabe	12%	8%



Medicamento	Cenário SEM secuquinumabe	Cenário COM secuquinumabe
Golimumabe	11%	8%
Secuquinumabe	-	30%

Adicionalmente, foi considerado ainda que a população de novos pacientes cresce ano a ano em aproximadamente 1%, conforme o crescimento populacional estimado pelo IBGE (2013), e apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Total de novos pacientes elegíveis para tratamento com medicamento biológico nos próximos 5 anos, segundo estimativa do demandante

Medicamento	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Cenário SEM secuquinumabe					
Adalimumabe	1.972	1.992	2.012	2.032	2.052
Etanercepte	1.147	1.159	1.171	1.182	1.194
Infliximabe	466	471	476	480	485
Golimumabe	443	448	452	457	461
Total	4.029	4.069	4.110	4.151	4.193
Cenário COM secuquinumabe					
Adalimumabe	1.381	1.394	1.408	1.422	1.437
Etanercepte	803	811	819	828	836
Infliximabe	326	330	333	336	340
Golimumabe	310	313	316	320	323
Secuquinumabe	1.209	1.221	1.233	1.245	1.258
Total	4.029	4.069	4.110	4.151	4.193

De acordo com o demandante, as informações obtidas do DATASUS, a cada ano, de 9% a 16% dos pacientes trocam de uma terapia biológica para outra. Para simplificar o modelo, adotou-se a mesma taxa de 12% de migração anual dos pacientes em tratamento com o 1º agente biológico para



um 2º biológico, ou do 2º para um 3º biológico. Conforme o DATASUS, o padrão de migração entre um agente biológico e outro, difere de acordo o medicamento, conforme mostrado na Tabela 10.

Tabela 10. Padrão de migração atual entre as terapias biológicas, segundo estimativa do demandante.

	Taxa de migração para medicamento biológico seguinte		
Medicamento atual	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe
Adalimumabe	-	69,00%	31,00%
Etanercepte	68,00%	-	32,00%
Infliximabe	56,00%	44,00%	-

Não foi possível obter o padrão de migração dos biológicos para o golimumabe, dada indisponibilidade deste medicamento no cenário atual do SUS. Portanto, para o presente modelo, adotou-se como premissa que, a partir do ano 1 desta análise, do total de pacientes que trocam de terapia biológica, 30% migram para o golimumabe. Sendo assim, o padrão de migração do 1º para o 2º agente biológico, no cenário sem o secuquinumabe, segue descrito na Tabela 11.

Tabela 11. Padrão de migração entre os biológicos (cenário sem secuquinumabe), segundo estimativa do demandante.

	Taxa de migração para medicamento biológico seguinte			
Medicamento atual	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Golimumabe
Adalimumabe	-	48,30%	21,70%	30,00%
Etanercepte	47,60%	-	22,40%	30,00%
Infliximabe	39,20%	30,80%	-	30,00%
Golimumabe	34,00%	33,00%	33,00%	-

No cenário com o secuquinumabe, assumiu-se que do total de pacientes que descontinuam o tratamento com biológico e migram para outro biológico, 40% migram para o secuquinumabe, conforme apresentado na Tabela 12.

Tabela 12. Padrão de migração entre os medicamentos biológicos (cenário com secuquinumabe), segundo estimativa do demandante.



1º Medicamento	Taxa de migração para o 2º medicamento biológico				
	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Golumumabe	Secuquinumabe
Adalimumabe	-	28,98%	13,02%	18,00%	40,00%
Etanercepte	28,56%	-	13,44%	18,00%	40,00%
Infliximabe	23,52%	18,48%	-	18,00%	40,00%
Golimumabe	20,40%	19,80%	19,80%	-	40,00%
Secuquinumabe	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%	-

Na estimativa de migração do 2º para o 3º agente biológico, utilizou-se o mesmo padrão de migração mostrado anteriormente nos respectivos cenários do modelo, apenas assumindo que nenhum paciente repita um biológico já utilizado anteriormente, conforme mostrado na Tabela 13 (cenário sem secuquinumabe) e Tabela 14 (cenário com secuquinumabe).

Tabela 13. Padrão de migração do 2º para o 3º medicamento biológico (cenário sem secuquinumabe), segundo estimativa do demandante.

1º medicamento	2º medicamento	Taxa de migração para o 3º medicamento biológico			
		ADA	ETN	INF	GOL
ADA	ETN	-	-	43%	57%
ADA	INF	-	51%	-	49%
ADA	GOL	-	50%	50%	-
ETN	ADA	-	-	42%	58%
ETN	INF	57%	-	-	43%
ETN	GOL	51%	-	49%	-
INF	ETN	61%	-	-	39%
INF	ADA	-	62%	-	38%
INF	GOL	51%	49%	-	-
GOL	ETN	68%	-	32%	-
GOL	INF	56%	44%	-	-
GOL	ADA	-	69%	31%	-

ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; GOL: golimumabe; INF: infliximabe



Tabela 14. Padrão de migração do 2º para o 3º biológico (cenário com secuquimumabe), segundo estimativa do demandante.

1º medicamento	2º medicamento	Taxa de migração para o 3º medicamento biológico				
		ADA	ETN	INF	GOL	SEC
ADA	ETN	-	-	19%	25%	56%
ADA	INF	-	24%	-	24%	52%
ADA	GOL	-	25%	25%	-	50%
ADA	SEC	-	33%	33%	33%	-
ETN	ADA	-	-	18%	25%	56%
ETN	INF	29%	-	-	22%	49%
ETN	GOL	25%	-	25%	-	50%
ETN	SEC	33%	-	33%	33%	-
INF	ETN	33%	-	-	21%	46%
INF	ADA	-	33%	-	21%	46%
INF	GOL	25%	25%	-	-	50%
INF	SEC	33%	33%	-	33%	-
GOL	ETN	35%	-	16%	-	49%
GOL	INF	29%	23%	-	-	49%
GOL	ADA	-	35%	16%	-	49%
GOL	SEC	33%	33%	33%	-	-
SEC	ETN	48%	-	22%	30%	-
SEC	INF	39%	31%	-	30%	-
SEC	GOL	34%	33%	33%	-	-
SEC	ADA	-	48%	22%	30%	-

ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; SEC: secuquimumabe

De acordo com as premissas adotadas no modelo apresentado pelo demandante, para cada biológico, foi estimado o número de pacientes novos (tratados com o 1º biológico), o número de pacientes que migraram de outra terapia biológica em fase de indução (1º ano de tratamento), e o



número de pacientes com mais de um ano de tratamento com biológico (>1 ano), ou seja, na fase de manutenção, conforme detalhado na Tabela 15 (cenário sem secuquinumabe) e na Tabela 16 (cenário com secuquinumabe).

Tabela 15. Estimativa do número total de pacientes (cenário sem secuquinumabe), segundo demandante.

Medicamento	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe					
Novos	1.972	1.992	2.012	2.032	2.052
≤ 1 ano	407	496	580	661	737
> 1 ano	7.495	8.697	9.854	10.973	12.059
Total	9.874	11.184	12.446	13.666	14.848
Etanercepte					
Novos	1.147	1.159	1.171	1.182	1.194
≤ 1 ano	571	695	813	924	1.030
> 1 ano	4.731	5.682	6.644	7.616	8.597
Total	6.450	7.536	8.628	9.723	10.821
Infliximabe					
Novos	466	471	476	480	485
≤ 1 ano	363	488	609	723	833
> 1 ano	1.970	2.468	3.030	3.652	4.330
Total	2.799	3.428	4.115	4.856	5.647
Golimumabe					
Novos	443	448	452	457	461
≤ 1 ano	575	718	854	982	1.105
> 1 ano	0	897	1.826	2.788	3.782
Total	1.018	2.062	3.132	4.228	5.348



Total geral	20.141	24.210	28.320	32.471	36.664
--------------------	--------	--------	--------	--------	--------

Novos: pacientes sem uso prévio de qualquer biológicos em fase de indução; ≤ 1 ano: pacientes intolerantes ao biológico prévio em fase de indução do medicamento biológico atual; > 1 ano: pacientes em fase de manutenção com o medicamento biológico atual



Tabela 16. Estimativa do número total de pacientes (cenário com secuquinumabe), segundo estimativa do demandante

Medicamento	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe					
Novos	1.381	1.394	1.408	1.422	1.437
≤ 1 ano	244	320	394	466	537
> 1 ano	7.495	8.032	8.587	9.159	9.750
Total	9.120	9.746	10.389	11.048	11.723
Etanercepte					
Novos	803	811	819	828	836
≤ 1 ano	343	434	522	607	689
> 1 ano	4.731	5.178	5.663	6.183	6.736
Total	5.877	6.423	7.004	7.618	8.262
Infliximabe					
Novos	326	330	333	336	340
≤ 1 ano	218	315	408	495	578
> 1 ano	1.970	2.217	2.529	2.900	3.322
Total	2.514	2.862	3.270	3.731	4.240
Golimumabe					
Novos	310	313	316	320	323
≤ 1 ano	345	447	544	636	722
> 1 ano	0	557	1.185	1.820	2.482
Total	655	1.338	2.045	2.775	3.527

Continua/



Tabela 16. Estimativa do número total de pacientes (cenário com secuquinumabe), segundo estimativa do demandante

Medicamento	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Secuquinumabe					
Novos	1.209	1.221	1.233	1.245	1.258
≤ 1 ano	767	881	988	1.086	1.178
> 1 ano	0	1.740	3.391	4.967	6.476
Total	1.975	3.842	5.612	7.299	8.912
Total geral	20.141	24.210	28.320	32.471	36.664

Novos: pacientes sem uso prévio de qualquer biológicos em fase de indução; ≤ 1 ano: pacientes intolerantes ao biológico prévio em fase de indução do medicamento biológico atual; > 1 ano: pacientes em fase de manutenção com o medicamento biológico atual

O custo anual total dos medicamentos (Tabela 17) foi estimado multiplicando o número de doses anuais pelo custo por dose de cada medicamento. Para a estimativa de doses anuais, considerou-se que um ano-calendário corresponde a 48 semanas de tratamento, baseado no esquema de administração recomendado no PCDT da espondilite anquilosante para adalimumabe, etanercepte e infliximabe e baseado no relatório de recomendação n° 213 de maio de 2016 referente a golimumabe. Quanto ao custo por dose, foi considerado o preço de aquisição dos medicamentos sob a perspectiva do SUS.

Tabela 17. Custo anual total dos medicamentos

Medicamentos	Doses			Custo anual (R\$)	
	1º ano	Anos subsequentes	Custo por dose (R\$) ^a	1º ano	Anos subsequentes
Adalimumabe	24	24	659,68	15.832,32	15.832,32
Etanercepte	48	48	330,85	15.880,80	15.880,80
Infliximabe*	8	6	3.607,80	28.862,40	21.646,80
Golimumabe	12	12	1.276,98	15.323,76	15.323,76
Secuquinumabe	15	12	659,68	9.895,20	7.916,16

* Peso corporal 70 Kg; ^a Diário Oficial da União



6.1.2. Resultados

De acordo com o modelo, estima-se que a incorporação de secuquimumabe no SUS gere uma economia anual de aproximadamente R\$ 15 milhões a R\$ 76 milhões, ao longo de cinco anos (Tabela 18).

Tabela 18. Resultados do estudo de impacto orçamentário, segundo estimativa do demandante.

Medicamento	Cenário sem secuquimumabe (R\$)				
	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
ADA	156.329.768,74	177.071.955,51	197.049.367,85	216.356.871,86	235.079.678,60
ETN	102.426.797,86	119.680.348,80	137.012.654,68	154.403.426,37	171.838.580,72
INF	66.575.271,97	81.120.848,12	96.890.192,74	113.794.282,41	131.751.978,43
GOL	15.601.273,29	31.600.584,65	47.995.516,54	64.781.677,60	81.953.242,92
TOTAL	340.933.111,87	409.473.737,07	478.947.731,81	549.336.258,24	620.623.480,67
Cenário com secuquimumabe (R\$)					
ADA	144.383.319,77	154.305.554,99	164.483.737,11	174.916.046,35	185.599.438,95
ETN	93.332.686,20	101.999.012,95	111.228.431,30	120.975.895,81	131.201.212,35
INF	58.345.853,21	66.608.969,18	76.131.889,44	86.773.604,70	98.411.610,02
GOL	10.039.897,70	20.497.333,29	31.337.368,61	42.529.536,55	54.047.292,09
SEC	19.545.592,75	34.569.933,55	48.820.634,83	62.392.775,79	75.371.014,62
TOTAL	325.647.349,64	377.980.803,96	432.002.061,28	487.587.859,20	544.630.568,04
Diferença dos cenários sem e com secuquimumabe					
Valor (R\$)	-15.285.762,23	-31.492.933,11	-46.945.670,52	-61.748.399,04	-75.992.912,63
Diferença percentual	-4%	-8%	-10%	-11%	-12%

ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; SEC: secuquimumabe



6.1.3. Análise de sensibilidade

Com o objetivo de minimizar as incertezas do modelo, o demandante elaborou outros cenários foram simulados conforme descritos na Tabela 19.

Tabela 19. Parâmetros testados nas análises de sensibilidade apresentadas pelo demandante.

Parâmetro	Cenário base	Mínimo	Máximo
Taxa de pacientes que trocam para o 2° ou 3° agente biológico	12%	9%	16%
Taxa de tratamento de novos pacientes com secuquimumabe	30%	20%	40%
Taxa de migração dos biológicos para secuquimumabe	40%	30%	50%
Redução no custo de aquisição dos comparadores	-	-10%	
Taxa de migração dos biológicos para secuquimumabe e taxa de tratamento de novos pacientes com secuquimumabe	-	100%	

A Tabela 20 mostra os resultados dos cenários avaliados nas análises de sensibilidade.

Tabela 20. Resultados da análise de sensibilidade.

Medicament o	Diferença dos cenários sem e com secuquimumabe (R\$)				
	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Caso base	- 15.285.762,23	- 31.492.933,11	-46.945.670,52	-61.748.399,04	-75.992.912,63
% troca do medicamento biológico					
9%	- 13.701.191,98	- 28.620.570,84	-43.133.873,23	-57.286.544,10	-71.120.069,54
16%	- 17.398.522,56	- 35.157.845,50	-51.588.714,76	-66.928.600,22	-81.375.659,86
% novos pacientes com secuquimumabe					
20%	- 12.303.268,48	- 25.642.616,30	-38.713.645,49	-51.556.996,03	-64.209.101,39
40%	- 18.268.255,97	- 37.343.249,92	-55.177.695,55	-71.939.802,05	-87.776.723,88
% migração para secuquimumabe					



30%	- 13.701.191,98	- 28.253.550,71	-42.100.659,82	-55.346.547,58	-68.081.874,27
50%	- 16.870.332,48	- 34.671.891,65	-51.614.894,87	-67.807.679,40	-83.346.531,01
Redução no custo de aquisição dos comparadores					
10%	- 11.802.719,24	- 24.886.827,24	-37.369.304,83	-49.334.626,24	-60.856.940,33
% migração para secuquimumabe e % novos pacientes com secuquimumabe					
100%	- 45.670.639,93	- 89.142.230,84	- 125.941.908,18	- 157.120.579,99	- 183.573.768,33

6.2. Limitações do estudo de impacto orçamentário

Os valores reais apresentados no relatório na análise de impacto orçamentário devem ser interpretados com cautela, visto que a estimativa de 30% utilizadas na migração de um biológico para o secuquimumabe pode estar superestimada, aumentando o impacto numérico sobre o efeito econômico que o secuquimumabe pode gerar para o SUS.

Embora o *market share* estimado pelo demandante - 30% - esteja em conformidade com o último relatório de recomendação de incorporação para espondilite anquilosante, acompanhando as premissas previstas na Diretriz Metodológica de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012), entende-se que esse valor possa ser demasiado otimista com relação à economia de recursos para o SUS, uma vez que se trata de um mercado no qual já estão disponíveis quatro medicamentos. Dessa forma, a economia real será proporcional àquela apresentada pelo demandante conforme a difusão efetiva da tecnologia, em um cenário de 10% de migração entre os biológicos, por exemplo, o Ministério da Saúde economizaria entre R\$ 5 milhões a R\$ 25 milhões, três vezes menos do que estimado.

7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) do Canadá - incorporado para o tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos que não respondem à terapia convencional (CADTH, 2017).
- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) da Inglaterra - incorporado para o tratamento de espondilite anquilosante ativa, em pacientes adultos que não respondem à terapia convencional (NICE, 2017).



- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) da Escócia - incorporado para o tratamento de espondilite anquilosante ativa, em pacientes adultos que não respondem ou não toleram o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (SMC, 2017).
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) da Austrália - incorporado para o tratamento de espondilite anquilosante ativa (PBAC, 2017).

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da Espondiloartrite axial (que inclui a espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) (Quadro 1). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa, nem pelo EMA e FDA para essa indicação.

As alternativas terapêuticas para EAax que estão no horizonte tecnológico são:

Quadro 1 – Medicamentos potenciais para Esclerose Múltipla				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos/ indicação	Aprovado para EAax
Apremilast	Inibidor da fosfodiesterase 4	Via oral	• Fase 3 em andamento - AS	-
Brodalumabe	Antagonista do receptor A da interleucina-17 humana (IL-17RA)	Subcutâneo	• Fase 3 em andamento - EAax	-
Ixequizumabe	Antagonista da interleucina 17A	Subcutâneo	• Fase 3 em andamento – EAax • Fase 3 em andamento – EAax-nr • Fase 3 em andamento – Eaax-r	-
Ustequinumabe	Antagonista da interleucina-12 e -23 humana	Subcutâneo e Infusão intravenosa	• Fase 3 em andamento – Eaax-r • Fase 3 em andamento – Eaax-nr	-

Fontes: CortellisTM da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrialsregister.eu. **Atualizado em: 21/06/2017.**

Legenda: Espondiloartrite axial (EAax); Espondilite anquilosante (AS); Espondiloartrite axial não radiográfica (EAax-nr); Espondiloartrite axial radiográfica (Eaax-r); EMA (*European Medicines Agency*); FDA (*U.S. Food and Drug Administration*); Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Os medicamentos Certolizumabe pegol (Cimzia®) e Adalimumabe (Humira®) possuem indicação em bula com registro na Anvisa para o tratamento da EAax.

Os medicamentos Golimumabe (Simponi®), Secuquinumabe (Cosentyx™) e Infliximabe (Remicade®) possuem indicação em bula com registro na Anvisa para o tratamento da AS.



9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A espondilite anquilosante é uma doença crônica que afeta significativamente a vida dos acometidos. O SUS fornece anti-inflamatórios não esteroidais e medicamentos biológicos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe para pacientes com acometimento predominantemente axial; e anti-inflamatórios não esteroidais, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e os mesmos medicamentos biológicos anti-TNF para pacientes com acometimento predominantemente periférico. O secuquinumabe é o primeiro anticorpo monoclonal anti-interleucina-17A registrado no Brasil para espondilite anquilosante (o medicamento não foi avaliado para pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica).

Até o momento foram publicados dois ensaios clínicos sobre o secuquinumabe, MEASURE 1 e MEASURE 2, ambos financiados pela Novartis, com vários relatos cada. Ambos os estudos mostraram superioridade do medicamento quando comparado ao placebo após 16 semanas de tratamento. Após esse período o estudo foi aberto e os pacientes de placebo foram re-randomizados. O período curto de cegamento foi justificado pelo critério ético, já que pode ser considerado inaceitável submeter pacientes a possibilidade de utilizar placebo quando já existem medicamentos comprovadamente eficazes para o tratamento da doença. Feita essa ressalva importante, ambos os estudos apresentaram baixo risco de viés de seleção e informação segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane e obtiveram uma boa qualidade metodológica.

Devido à escolha por não comparar seu produto a nenhum tratamento ativo disponível, a empresa solicitou a condução de uma meta-análise em rede que mostrou equivalência terapêutica entre os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e o certolizumabe pegol (o último não disponibilizado pelo SUS). Essa meta-análise foi aceita pelo NICE em relatório no qual recomenda o fornecimento desse medicamento. Adicionalmente, as meta-análises, também em rede, chegaram a conclusões semelhantes. Outras agências (CADTH, SMC e PBAC) também recomendaram o fornecimento.

Considerando a equivalência terapêutica entre os medicamentos biológicos, o demandante apresentou um estudo de custo-minimização. Segundo o estudo, a incorporação do secuquinumabe pelo preço proposto pelo demandante (R\$ 659,68 por seringa preenchida) levaria a uma diferença favorecendo o medicamento quando comparado aos já disponíveis. Essa diferença chegou a - R\$ 18.967,20 no primeiro ano por paciente e a até - R\$ 13.730,64 no segundo ano por paciente quando comparado ao tratamento mais caro (infliximabe).



Dessa forma, o estudo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante mostrou uma economia anual variando entre R\$ 15 milhões a R\$ 76 milhões, ao longo de cinco anos. Todavia, esses valores foram calculados utilizando um cenário otimista, no qual 30% dos pacientes novos iniciariam o tratamento com secuquinumabe, e que 40% dos pacientes que trocassem para o segundo medicamento biológico escolheriam o secuquinumabe. Em um cenário menos otimista (*market share* inicial de 10%) a economia para o tesouro ainda seria importante, de aproximadamente R\$ 5 a R\$ 25 milhões.

É oportuno ressaltar que a diferença entre o custo de tratamento por paciente por ano, demonstrada neste relatório, para secuquinumabe em relação aos demais medicamentos, pode também ser utilizada para negociar redução de preço dos medicamentos já disponibilizados.

10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 57ª reunião ordinária, no dia 06 de julho de 2017, recomendou que a matéria fosse submetida à consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação no SUS do secuquinumabe para Espondilite anquilosante em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com falha terapêutica inicial e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE e/ou MMCD, e/ou anti-TNF. Considerou-se que o secuquinumabe tem eficácia semelhante, segurança coerente aos demais anti-TNF disponíveis no SUS e menor custo de tratamento.

11. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 17/08/2017 e 05/09/2017. Foram recebidas 323 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 38, que tratou da demanda sobre “Secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante ativa”. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 39% (n= 126) se referiram a contribuições de pacientes, 35,6% (n= 115) de familiar, amigo ou cuidador de paciente e 17,4% (n= 56) de profissionais de saúde, e as demais de interessados no tema, da empresa fabricante da tecnologia avaliada e de sociedade médica.



Contribuições da Consulta Pública

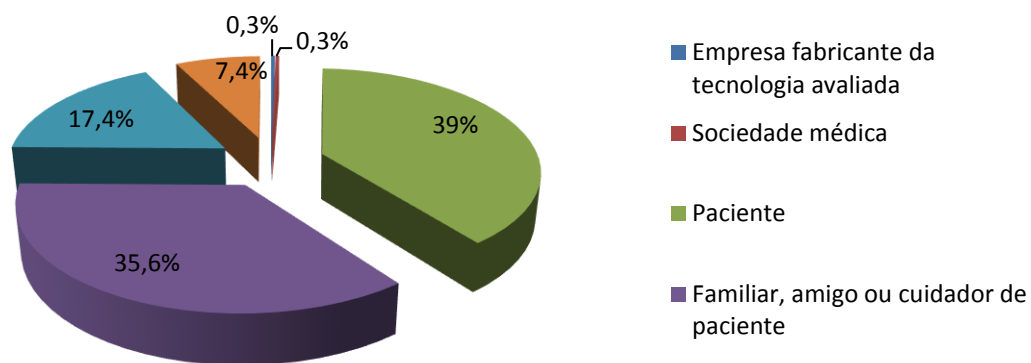


Gráfico 1 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As 323 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. Dessas, 320 as contribuições foram totalmente concordantes com a recomendação preliminar e apenas 3 foram parcialmente concordantes com a recomendação preliminar. Dentre as 323 contribuições, apenas 131 apresentaram comentários, dos quais 15 foram duplicados. Tais comentários destacaram, principalmente, a importância da incorporação de mais uma opção terapêutica para pacientes com Espondilite anquilosante ativa. Nenhuma sugestão ou oposição à incorporação do Secuquinumabe foi relatada. Os comentários relacionados a cada tema foram agrupados por similaridade de conteúdo (Gráfico 2).

Comentários agrupados por similaridade de conteúdo

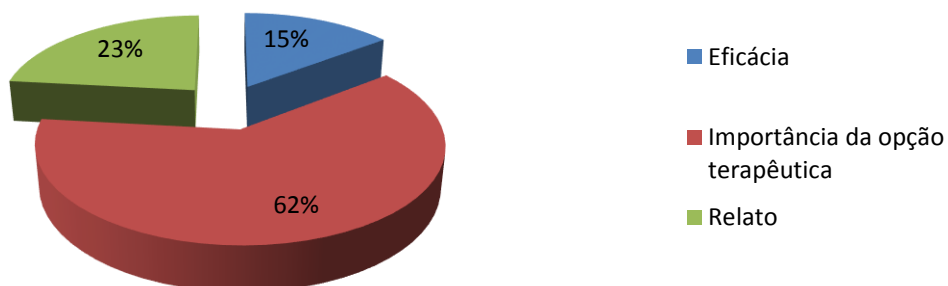


Gráfico 2 – Comentários agrupados por similaridade de conteúdo



Por fim, foi realizada a avaliação dos comentários, conforme quadro a seguir:

QUADRO 10: CONTRIBUIÇÕES OBTIDAS DURANTE A CONSULTA PÚBLICA

Tema	Comentários dos participantes da consulta pública	Avaliação do comentário feito pela CONITEC
Eficácia	“Trata-se de medicação biológica segura e eficaz no tratamento das espondiloartrites axiais e periféricas.”	A CONITEC agradece os comentários.
Importância da opção terapêutica	“Haja visto que na espondilite anquilosante as drogas atualmente incorporadas ao SUS São todas da mesma classe, e levando em consideração o mecanismo de ação da droga e os dados dos estudos que comprovam sua eficácia mesmo em pacientes com falência secundária a anti tnfs é de crucial importância a incorporação do secuquinumabe ao arsenal terapêutico para o tratamento da espondilite”	
Relato de experiência	“Sou paciente com espondilite anquilosante e estou fazendo uso do Cosentyx e percebo melhora significativa da dor”	Informamos que não há descrição da ocorrência de efeitos adversos odontológicos relacionados ao secuquinumabe na bula do medicamento ou no ensaio clínico.
	“Preciso saber se há efeitos colaterais no tecido alveolar dentário, o meu endodontista suspendeu o simponi porque o meus dentes começaram a cair, ele disse que era devido à retração do tecido alveolar dentário, aliás, eu já usei enbrel, humira, remicade e simponi. Agora só uso sulfa+mtx+indomed+codein ou dimorf+lyrica, além de atensina+hidralazina+concord+proco ralan; alenia+bamifilina e insulinaNPH+insulinaR+nesina+pio.	

11.1. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, as quais todas foram concordantes com a recomendação inicial da Conitec, destacaram principalmente a importância da incorporação de mais uma opção terapêutica para pacientes com espondilite anquilosante. Não havendo nenhuma evidência ou oposição à incorporação do secuquinumabe, o plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para manter sua recomendação inicial.

12. DELIBERAÇÃO FINAL



Os membros da CONITEC presentes na 60ª reunião ordinária do plenário do dia 05/10/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do secuquinumabe para espondilite anquilosante em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE e/ou MMCD, e/ou anti-TNF, mediante atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 300/2017.

13. ERRATA DELIBERAÇÃO FINAL

Onde se lê: “Os membros da CONITEC presentes na 60ª reunião ordinária do plenário do dia 05/10/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do secuquinumabe para espondilite anquilosante em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE e/ou MMCD, e/ou anti-TNF, mediante atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas”.

Leia-se: “Os membros da CONITEC presentes na 60ª reunião ordinária do plenário do dia 05/10/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do secuquinumabe para tratamento de espondilite anquilosante ativa, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde”.

14. DECISÃO

PORTARIA Nº 65, DE 15 DE JANEIRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante ativa, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:



Art. 1º Incorporar o secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante ativa, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no **Diário Oficial da União (DOU)** nº 12, de 17 de janeiro de 2018, seção 1, pág. 137.



15. REFERÊNCIAS

Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Bula do Secuquinumabe. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf. Acessado em: 31 de Abril de 2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula do Secuquinumabe (2017a). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6185072017&pldAnexo=5824514. Acessado em: 31 de Maio de 2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula do Golimumabe (2017b). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4943442015&pldAnexo=2663386. Acessado em: 1 de Junho de 2017.

APPEL, H. et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. **Arthritis research & therapy**, v. 13, n. 3, p. R95, 20 jun. 2011.

BAETEN, D. et al. Improvement in Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis Following Treatment with Anti-Interleukin (IL)-17A Monoclonal Antibody Secukinumab Are Paralleled by Reductions in Acute Phase Markers and Inflammatory Markers. 2012 ACR/ARHP Annual Meeting. { Abstract Number: 2225} **Arthritis and Rheumatism**. Suppl. v. 64, n. 10)

BAETEN, D. et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 382, n. 9906, p. 1705–1713, 23 nov. 2013.

BAETEN, D. et al. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis in Anti-TNF- Naïve Patients and Those Previously Exposed to Anti-TNF Therapy: 52-Week Results from Two Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trials. 2014 ACR/ARHP Annual Meeting. {Abstract Number: 2890} **Arthritis and Rheumatism**. Suppl. v. 66, n. 10)

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

BAETEN, D. et al. (2015b). Secukinumabe provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [abstract n°2896]. **Arthritis Rheumatol**, 18 (Suppl 1):25.

BAETEN D. et al. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis in Anti-TNF-Naïve Patients and Those Previously Exposed to Anti-TNF Therapy: 52-Week Results from Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trials [abstract]. **Arthritis Rheumatol**. 2015c; 67 (suppl 10).

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

BARALIAKOS et al. Interleukin-17A Blockade with Secukinumab Reduces Spinal Inflammation in Patients with Ankylosing Spondylitis As Early As Week 6, As Detected by Magnetic Resonance Imaging. [abstract]. **Arthritis Rheum** 2011;63 Suppl 10 :2486D.



BAKLAND, G.; NOSSENT, H. C. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. **Current rheumatology reports**, v. 15, n. 9, p. 351, set. 2013.

BAKLAND, G.; NOSSENT, H. C.; GRAN, J. T. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. **Arthritis and rheumatism**, v. 53, n. 6, p. 850–855, 15 dez. 2005.

BARALIAKOS et al Long Term Inhibition of Interleukin (IL)-17A with Secukinumab Improves Clinical Symptoms and Reduces Spinal Inflammation As Assessed by Magnetic Resonance Imaging in Patients with Ankylosing Spondylitis. 2012 ACR/ARHP Annual Meeting. {Abstract Number: 574} **Arthritis and Rheumatism**. Suppl. v. 64, n. 10.

BARALIAKOS, X. et al. 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**, v. 74, n. Suppl 2, p. 281.1–281, 9 jun. 2015.

BETTS, K. A. et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. **Rheumatology and Therapy**, v. 3, n. 2, p. 323–336, 2016.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. (2014a). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- Espondilite Anquilosante**. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil**. Brasília : Ministério da Saúde, 2012. 76 p. : il. – (Série A: Normas e manuais técnicos).

BRAUN, J., DEODHAR, A.A., SIEPER, J., et al. (2015). Secukinumab significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous loadind and maintenance dosing [abstract n°974]. **Arthritis Rheumatol**, 18 (Suppl 1):25.

BRAUN, J. et al. Assessment of spinal pain. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 28, n. 6, p. 875–887, 2014.

BRAUN, J., BARALIAKOS, X., DEODHAR, A., et al. (2016a). Effect of secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, on spinal radiographic changes through 2 years in patients with active ankylosing spondylitis: results of the phase 3 study, MEASURE 1 [Oral Presentation OP0001]. **Ann Rheum**, 75:52. doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.3177.

BRAUN J, BARALIAKOS X, DEODHAR A, et al. (2016b). Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. **Annals of Rheumatic Disease** 2016; 0:1–8. Published Online First on December 13, 2016 as 10.1136/annrheumdis-2016-209730.

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



CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*). Disponível em :https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0475_complete_Cosentyx_AS_Aug-25-16.pdf. Acessado em 05 de junho de 2017.

CALIN. et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. **J Rheumatol**. 1994 Dec;21(12):2281-5.

CARBONE, L. D. et al. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? **Arthritis and rheumatism**, v. 35, n. 12, p. 1476–1482, dez. 1992.

CHEN, C. et al. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. **Medicine**, v. 95, n. 11, p. e3060, mar. 2016.

CLINICAL TRIAL. 2017a. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358175?t2/show/NCT01358175?t2/show/NCT01358175?term=01358175&rank=1>. Acessado em: 5 de junho de 2017.

CLINICAL TRIAL. 2017b. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649375?term=01649375&rank=1>. Acessado em: 6 de junho de 2017.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relatório de Recomendação nº 213 - Golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante**. Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 52 p.

DEAN, L. E. et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. **Rheumatology** , v. 53, n. 4, p. 650–657, abr. 2014.

DEODHAR A. A. et al. (2015). Secukinumab significantly improves physical function, quality of life, and work productivity through 52 weeks in subjects with active ankylosing spondylitis in the phase 3 MEASURE 2 study [abstract nº AB0736]. *Ann Rheum Dis*, 74(Suppl 2):1144.

DEODHAR, A. A. et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). **Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 68, n. 12, p. 2901–2910, dez. 2016a.

DEODHAR A.A., Schreiber S, Gandhi K, Fox T, Gaillez C, Karyekar C. No Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease Among Secukinumab-Treated Patients with Moderate to Severe Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis: Data from 14 Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016b; 68 (suppl 10).

DOWARD, L. C. et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 62, n. 1, p. 20–26, jan. 2003.

European Database of Suspected Adverse Drug Reactions Reports (ADRREPORTS). Disponível em: <http://www.adrreports.eu/en/eudravigilance.html>. Acessado em: 30 de abril de 2017.

Food and Drug Administration (FDA). Bula do Secuquinumabe. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2016/125504orig1s001,s002ltr.pdf. Acessado em: 29 de abril de 2017.

GARG, N.; VAN DEN BOSCH, F.; DEODHAR, A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 28, n. 5, p. 663–672, out. 2014.



GIARDINA, A. R. et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. **Rheumatology international**, v. 30, n. 11, p. 1437–1440, set. 2010.

HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration, 2011**. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acessado em: 11 de Janeiro de 2017.

INMAN, R. D. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. **Arthritis and rheumatism**, v. 58, n. 11, p. 3402–3412, nov. 2008.

KAIPAINEN-SEPPÄNEN, O. Incidence of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases in Finland during 1975–1990. **Scandinavian journal of rheumatology**, v. 26, n. 3, p. 232–232, 1997.

LANDEWÉ, R. et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 73, n. 1, p. 39–47, jan. 2014.

MARZO-ORTEGA, H. et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through 2 years: Results from a phase 3 study. **Arthritis care & research**, 24 fev. 2017.

Ministério da Saúde. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)**. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabea-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acessado em: 02 de junho de 2017.

NICE (**The National Institute for Health and Care Excellence**). Secukinumab for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy. Single Technology Appraisal: Committee papers: NICE, 2016. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/TA407/documents/committee-papers>. Acessado em 02 de junho de 2017.

PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/pbac-psds-march-2016-meeting>. Acessado em: 5 de junho de 2017.

RUDWALEIT, M. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 68, n. 6, p. 777–783, jun. 2009.

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

SAMPAIO-BARROS, P. D. et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento - primeira revisão. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 47, n. 4, p. 233–242, 2007.

SMC (Scottish Medicines Consortium). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1159_16_secukinumab_Cosentyx_AS. Acessado em: 5 de maio de 2017.



SHEA, B. J. et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **Journal of clinical epidemiology**, v. 62, n. 10, p. 1013–1020, out. 2009.

SIEPER, J. & BRAUN, J. Ankylosing Spondylitis In: Clinical Practice, **Springer-Verlag London** (2011).

SIEPER, J., DEODHAR, A.A., MARZO-ORTEGA, H., AELION, J, BLANCO, R., JUI-CHENG, T. et al. (2016). Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 2016-210023.

WARE, J. E.; KOSINSKI, M.; DEWEY, J. E. **How to score version 2 of the SF-36 health survey: standars & acute forms.** [s.l: s.n.].

Wei JC, Baeten D, Geusens P, et al. 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**. 2015;74:1146-1147.

ZHANG et al. 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.



ADENDO 1

Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR), (SHEA *et al.*, 2009)

<p>1. Foi fornecido um projeto a priori? Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa. [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>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente? A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias. [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>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 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. [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>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? 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. [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>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>



<p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos. [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 Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos? 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. [Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? 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. [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>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 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. [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>Sim Não Não é possível responder 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, I^2). 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>Sim Não Não é possível responder 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 Não Não é possível responder 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>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>