

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 03/2017**

Secuquinumabe para o tratamento da espondilite ancilosante

**Belo Horizonte
Janeiro - 2017**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2017. CCATES.

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 área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE –
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Wallace Breno Barbosa

Mestre em Medicamentos e

Assistência Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cosentyx™ (secuquinumabe).

Indicação na bula: Cosentyx™ é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia. Cosentyx™ é indicado para o tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs) for inadequada, podendo ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato. Cosentyx™ é indicado para o tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional⁽¹³⁾.

Pergunta: o secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da espondilite anquilosante?

Evidências: foi analisada uma revisão sistemática com metanálise que avaliou a eficácia comparativa de todos os regimes de terapia biológica disponíveis para a espondilite anquilosante, sendo apenas dois estudos com comparadores ativos e os demais com placebo e foi analisado um ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia e a segurança do secuquinumabe em pacientes com espondilite anquilosante ativa, em comparação com placebo. O secuquinumabe não demonstrou ser mais eficaz do que o placebo na revisão sistemática com metanálise, mas no ensaio clínico randomizado o secuquinumabe apresentou reduções significativas nos sinais e sintomas da espondilite anquilosante em relação ao placebo. A revisão sistemática com metanálise sugere que o secuquinumabe é seguro para o tratamento da espondilite anquilosante, embora não tenha realizado esta avaliação. No ensaio clínico randomizado os autores não concluíram acerca da segurança do secuquinumabe. Na revisão sistemática com metanálise, os autores sugerem que o infliximabe parece ser o melhor regime terapêutico para a espondilite anquilosante, mas reforçam a necessidade de mais estudos e cautela na interpretação dos resultados apresentados. A revisão sistemática com metanálise teve como limitação uma quantidade relativamente pequena de estudos para contribuir na análise comparativa e a escassez dos dados originais quanto aos resultados dos desfechos secundários de eficácia.

Conclusões: o secuquinumabe é indicado para o tratamento da espondilite anquilosante. Não foram encontrados estudos que avaliassem a eficácia e a segurança do secuquinumabe frente a comparadores ativos. Há recomendações para que o uso do secuquinumabe no tratamento da

espondilite anquilosante ocorra somente quando os pacientes não responderem adequadamente à terapia convencional e com um valor do tratamento que não seja mais oneroso do que o tratamento com o biológico já disponível para a espondilite anquilosante.

CONTEXTO

A espondilite anquilosante ou ancilosante (EA) é a mais comum das espondiloartrites¹ (SpA)⁽¹⁾ e se caracteriza por ser uma doença inflamatória crônica, que acomete preferencialmente as articulações sacroilíacas, as enteses e a coluna vertebral⁽²⁾, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial²⁽³⁾.

A causa da EA é desconhecida⁽⁴⁾, mas sabe-se que é uma doença predominantemente genética e o HLA-B27 (antígeno leucocitário humano B27) é o principal fator genético relacionado com esta doença^(1,2,5). Embora esteja presente em mais de 95% das pessoas com EA, apenas cerca de um em cada 15 indivíduos que são HLA-B27 positivos desenvolverão EA. O que significa que este gene sozinho não é responsável para desenvolver a EA, embora pareça contribuir⁽⁶⁾.

O processo inflamatório da EA se inicia nas enteses, local onde os ligamentos ou os tendões anexam ao osso, causando a entesite. Esta inflamação é seguida por um desgaste ósseo no local, entesopatia. Simultaneamente à redução da inflamação, o processo de cicatrização se inicia, formando um tecido ósseo em substituição ao tecido elástico de ligamentos ou tendões, culminando na restrição do movimento neste local. Portanto, a repetição deste processo inflamatório leva à formação óssea adicional e os ossos individuais que compõem a espinha dorsal (vértebras) podem se fundir, impactando no movimento da estrutura óssea devido a sua rigidez (anquilose ou ancilose)⁽⁶⁾.

O diagnóstico da doença é baseado no conjunto de sintomas (como dores nas nádegas e nas costas) e nos exames de imagem (raio-x, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) da bacia, da coluna e das articulações afetadas. Os testes da velocidade de sedimentação das hemácias (VHS) e proteína C reativa (PCR), juntamente com a pesquisa do provável quadro de anemia do paciente, auxiliam na avaliação da atividade da EA. Embora a pesquisa sanguínea para a presença do HLA-B27 não seja suficiente para se estabelecer o diagnóstico, este exame pode ser útil em determinadas situações, ou pelo menos para alertar o médico da possibilidade do seu paciente ser portador de EA⁽⁴⁾. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EA do Ministério da Saúde recomenda a utilização dos critérios de classificação ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) e

¹ Espondiloartrite ou espondiloartropatia é o nome de uma família de doenças reumáticas inflamatórias que causam artrite. Difere dos outros tipos de artrite porque envolvem as enteses⁽¹⁾.

² Cabeça, caixa torácica e coluna vertebral.

os critérios de classificação modificada de Nova Iorque para EA para facilitar a identificação das características mais importantes para o diagnóstico da EA. A identificação da doença em seu estágio inicial é fundamental para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos⁽⁷⁾.

Objetivando melhorar o bem-estar e os desfechos dos pacientes com SpA, o ASAS buscou aumentar a sensibilização para SpA, facilitar o diagnóstico precoce, desenvolver e validar os instrumentos de avaliação e avaliar as modalidades de tratamento, desenvolvendo critérios de respostas para ensaios clínicos (ASAS 20³, ASAS40⁴, ASAS 5/6⁵ e remissão parcial de ASAS⁶), a validação de instrumentos de medição para danos radiológicos e progressão, para inflamação por ressonância magnética e o índice para medir a atividade da doença, a *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS). Os domínios considerados para o ASAS são: função, dor, mobilidade da coluna, estado global do paciente, rigidez e fadiga, e para cada um destes domínios há uma ou mais escalas de avaliação⁽⁸⁾.

Dentre os instrumentos de avaliação clínica e de imagem utilizados, cita-se ainda o índice de atividade da doença *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)⁷ e o indicador de qualidade de vida *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL)⁸⁽³⁾.

1-População acometida: A EA manifesta-se mais frequentemente no sexo masculino, sendo 4 a 5 vezes mais frequentes nos homens que nas mulheres. Normalmente, os pacientes desenvolvem os primeiros sintomas no final da adolescência ou no início da idade adulta (17 aos 35 anos de idade). Filhos de pais com EA também tem maior chance de apresentar a doença no futuro⁽¹¹⁾.

2-Prevalência/Incidência: Estima-se que a prevalência varia entre 0,1 a 2%⁽²⁾. Aproximadamente 200.000 pessoas têm EA no Reino Unido, com cerca de 2.300 novos diagnósticos por ano na Inglaterra e no País de Gales⁽¹²⁾.

3-Curso da doença: A EA toma diferentes rumos em indivíduos distintos, sendo que dois casos nunca são exatamente iguais. Com o passar do tempo, após a fase ativa, em que as articulações estão

³ Melhora maior ou igual a 20% ou maior ou igual a 10 unidades, em uma escala de 0 a 100 em cada um de três domínios, sem haver piora maior ou igual a 20% ou maior ou igual a 10 unidades no quarto domínio⁽⁹⁾.

⁴ Melhora de maior ou igual a 40% e melhoria absoluta de maior ou igual a duas unidades, em uma escala de 10 unidades, em pelo menos três dos quatro principais domínios ASAS, sem piora no domínio remanescente⁽¹⁰⁾.

⁵ Melhora maior ou igual a 20% em cinco dos seis domínios de resposta da ASAS⁽¹⁰⁾.

⁶ Nível baixo de atividade de doença, o que significa menos de 20 unidades na escala de 0-100 em cada um dos quatro domínios⁽⁹⁾.

⁷ Consiste em seis questões que abordam domínios relacionados à fadiga, dor na coluna, dor e sintomas articulares, dor devido ao acometimento das enteses, e duas questões relacionadas à qualidade e quantidade de rigidez matinal. O escore é medido em escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim)⁽⁹⁾.

⁸ Engloba 18 questões com resposta sim ou não, resultando em um escore de 0 a 18, com o maior valor implicando em uma pior qualidade de vida⁽⁹⁾.

inflamadas, a doença torna-se bem menos ativa ou mesmo totalmente inativa. Os sintomas podem surgir e desaparecer durante longos períodos. Algumas pessoas podem ter apenas uma série de leves dores e desconfortos, durante vários meses, principalmente nas mulheres, e desaparecer, como pode prosseguir causando rigidez na coluna dorsal ou mesmo no pescoço⁽⁴⁾.

Dores na coluna provenientes do processo inflamatório são características na EA, surgem de modo lento ou insidioso durante algumas semanas, associadas à rigidez matinal da coluna, diminuem de intensidade no decorrer do dia e duram por pelo menos 30 minutos. A dor persiste por mais de três meses, melhora com exercício e piora com repouso^(2,4).

A EA costuma causar dor nas nádegas, unilateral ou bilateral mal definido, possivelmente se espalhando pela parte posterior das coxas e pela parte inferior da coluna. Essa dor tem origem nas articulações sacroilíacas (sacroileíte). A dor também pode ser sentida na região cervical, torácica ou no peito, decorrente da inflamação das articulações entre as costelas e da coluna vertebral, que piora com a respiração profunda. Ocasionalmente, os pacientes apresentam sintomas decorrentes de sinovite articular⁹ periférica ou entesite (tais como entesite de Aquiles ou fascite plantar¹⁰)^(2,4).

Distúrbios do sono e fadiga diurna são comuns⁽⁴⁾. Alguns pacientes sentem-se completamente doentes, cansados, perdem apetite e peso e podem ter anemia⁽²⁾. Inflamação das articulações dos quadris, ombros, joelhos e tornozelos podem ocorrer na EA. Dores no osso ísquio da bacia e o surgimento de uveíte ou irite (inflamação da região colorida do olho – íris) também são comuns⁽⁴⁾.

A EA pode se sobrepor a outras espondiloartropatias, incluindo artrite psoriática, artrite reativa e artropatia enteropática¹¹, que podem ser difíceis de distinguir da EA, particularmente nos estágios iniciais. Os clínicos devem, portanto, ter um alto índice de suspeita em pacientes com dor inflamatória nas costas e história de irite, psoríase, doença inflamatória intestinal ou infecção recente⁽²⁾.

⁹ Inflamação do tecido que reveste a parte interior das articulações.

¹⁰ Inflamação de uma faixa espessa de tecido que conecta o calcâneo aos dedos do pé.

¹¹ É um tipo de artrite associada à doença inflamatória intestinal ou a uma reação inflamatória do cólon.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Cosentyx™

2-Princípio ativo: secuquinumabe

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 100681122. Validade: 12/2020.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na

Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia; tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos e tratamento da espondilite anquilosante ativa em adulto.

b) EMA

Sim Não

Indicação: Cosentyx é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos a terapia sistêmica. Cosentyx, isolado ou em combinação com metotrexato, está indicado para o tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia antirreumática modificadora da doença (DMARD) foi inadequada. Cosentyx é indicado para o tratamento de espondilite anquilosante ativa em que responderam inadequadamente à terapia convencional.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Não há cura para a EA⁽⁴⁾ e, embora a doença tenda a ser menos ativa conforme a idade avança, o paciente deve estar consciente de que o tratamento deve durar para sempre e apresenta boas perspectivas terapêuticas, atualmente. O tratamento objetiva o alívio dos sintomas e a melhora da mobilidade da coluna onde estiver diminuída, permitindo ao paciente ter uma vida social e profissional normal. O tratamento engloba uso de medicamentos, fisioterapia, correção postural e exercícios, que devem ser adaptados a cada paciente^(3,4,7). O amparo psicológico visando à perfeita integração à sociedade é fundamental na condução terapêutica dos pacientes espondilíticos⁽³⁾.

De acordo com o PCDT, o tratamento não medicamentoso inclui: alongamentos, educação postural, atividades recreacionais ou hidroterapia, além dos exercícios domiciliares, fisioterapia individual ou em grupo, terapia ocupacional e a busca por associações de pacientes e grupos de autoajuda. Para o tratamento medicamentoso, são recomendados os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), sulfassalazina, metotrexato, glicocorticoides e agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNFs)⁽⁷⁾.

Segundo o PCDT, o tratamento da EA pode ser instituído conforme a manifestação musculoesquelética predominante: axial (lombalgia inflamatória) ou periférica (artrite ou entesite)⁽⁷⁾.

O tratamento da lombalgia inflamatória deve respeitar o seguinte protocolo⁽⁷⁾:

- no diagnóstico, se o escore BASDAI for inferior a quatro, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático (AINE) e implementar medidas não medicamentosas;
- no diagnóstico, se o escore BASDAI for igual ou superior a quatro, deve-se prescrever AINE conforme esquemas de administração;
- se houver falha com AINE em dose adequada por um mês, deve-se substituí-lo por outro;
- se houver falha com dois AINEs diferentes em doses adequadas por três meses no total, deve-se considerar o uso de anti-TNF;
- se houver hipersensibilidade com anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por um outro;

- se houver falha com anti-TNF em dose adequada por seis meses, deve-se considerar sua substituição por um outro⁽⁷⁾.

O tratamento da artrite periférica ou da entesite deve respeitar o seguinte protocolo⁽⁷⁾:

- implementar as medidas não medicamentosas;
- considerar sempre a infiltração intra-articular de glicocorticoide ao longo do acompanhamento do paciente;
- se houver falha com a infiltração, deve-se usar AINE em dose preconizada;
- se houver falha persistente com a infiltração e com AINE em dose adequada por um mês, deve-se substituí-lo por um outro;
- se houver falha persistente com a infiltração e com dois AINEs diferentes em doses adequadas por três meses no total, deve-se considerar, preferencialmente, sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contraindicação de uso de sulfassalazina);
- se o uso de AINE estiver contraindicado, deve-se considerar, preferencialmente, sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contraindicação de uso de sulfassalazina);
- se houver falha persistente com a infiltração, com dois AINEs diferentes em doses adequadas por três meses no total e com sulfassalazina (ou metotrexato) em dose adequada por seis meses, deve-se considerar um anti-TNF;
- se houver hipersensibilidade com anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por um outro;
- se houver falha com anti-TNF em dose adequada por seis meses, deve-se considerar sua substituição por um outro⁽⁷⁾.

Ainda de acordo com o PCDT, o tempo de tratamento não é pré-determinado, devendo ser mantido enquanto houver benefício clínico. Quanto aos anti-TNF, a ausência de resposta com a terceira alternativa utilizada por pelo menos seis meses, o protocolo recomenda a interrupção dessa terapia⁽⁷⁾.

A cirurgia também é prevista para alguns pacientes, como a cirurgia do quadril ou da coluna, mas os pacientes com EA grave apresentam dificuldades anestésicas e os riscos e benefícios da cirurgia precisam ser cuidadosamente considerados⁽²⁾. No Brasil, o PCDT não menciona sobre a cirurgia como opção no tratamento dos pacientes espondilíticos⁽⁷⁾.

2-Genérico

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Conforme expresso na bula do medicamento, a dose recomendada do secuquinumabe (Cosentyx™) é de 150mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2 e 3, seguida por administração de manutenção mensal com início na semana 4⁽¹³⁾. [O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços \(CMED\) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária \(ANVISA\), de 23 de novembro de 2016, para os ICMS de 18% e com o imposto desonerado \(ICMS de 0%\).](#)

Tabela 1. Preço estimado do tratamento mensal (inicial e manutenção) e anual com secuquinumabe (Cosentyx™), de acordo com a posologia de bula.

ICMS	Dose Recomendada	Apresentação	Valor (R\$)		
			Unitário	Dose Mensal	
				Inicial	Manutenção
0%	150mg	150mg/mL sol injet 1 seringa preenchedora de vidro	2.038,88	8.155,52	2.038,88
18%		transparente X 1mL + 1 caneta aplicadora	2.554,94	10.219,76	2.554,94

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Cura da doença

- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 16/12/2016

Pergunta estruturada: o secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da espondilite ancilosante?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 17/12/2016

Pergunta estruturada: o secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da espondilite ancilosante?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Não foram encontrados estudos que comparassem, de forma direta ou indireta, a eficácia e a segurança do secuquinumabe em relação aos medicamentos disponíveis no SUS, de acordo com o PCDT, para o tratamento da EA.

Foram selecionadas uma revisão sistemática (RS) com metanálise de 2016 e dois ensaios clínicos randomizados (ECR), 2013 e 2015. Destes, foram analisados a RS, que avaliou a eficácia comparativa

de todos os regimes de terapia biológica disponíveis para a EA, e o ECR de 2015, que avaliou a eficácia e a segurança do secuquinumabe em pacientes com EA ativa, em comparação com placebo.

Chen et al (2016)⁽¹⁰⁾ realizaram uma RS e uma metanálise em rede (*network meta-analysis*) de ECR objetivando avaliar a eficácia comparativa de todos os regimes de terapia biológica disponíveis em adultos com EA. Foram incluídos na RS 14 estudos envolvendo 2672 pacientes com EA ativa e que receberam terapias biológicas ou placebo. Doze destes estudos compararam medicamento vs. placebo. Os agentes biológicos estudados em todos os ensaios incluíram adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe e tocilizumabe. Dentre os regimes de tratamento investigados na RS, consta o infliximabe 5mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e a cada seis semanas durante 18 semanas ou 102 semanas, o infliximabe 3mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e a cada seis semanas durante 12 semanas e duas infusões do secuquinumabe 10mg/kg, três semanas de intervalo, durante 28 semanas. Assim como a maioria dos regimes de tratamento com biológicos, apenas um ECR investigou o secuquinumabe. Este estudo foi publicado em 2013, envolveu 30 pacientes e foi financiado pelo fabricante do Cosentyx™. O desfecho primário avaliado na RS foi o ASAS20 na semana 12 ou 14; os resultados secundários foram as avaliações ASAS40, ASAS 5/6, ASAS remissão parcial e 50% de melhora no BASDAI. De acordo com os autores da RS, em relação ao ASAS20, a maioria dos regimes de terapia biológica foi mais eficaz do que o placebo, exceto para secuquinumabe e tocilizumabe, embora o secuquinumabe apresentasse a maior probabilidade de ser classificado como o segundo melhor biológico para alcançar ASAS20, atrás apenas do Infliximabe 5mg como a maior probabilidade de ser classificado como o primeiro. Em relação ao ASAS40 e ASAS 5/6, o secuquinumabe também não apresentou eficácia maior do que o placebo. Ainda segundo os autores, não foram encontradas diferenças entre as terapêuticas biológicas no tratamento de EA, com exceção da constatação de que infliximabe 5mg foi superior ao tocilizumabe. Com relação à segurança, os autores afirmam que não realizaram esta comparação por considerarem a maioria dos regimes de terapia biológica para EA segura, com escasso evento adverso grave. Esta RS com metanálise teve como limitação uma quantidade relativamente pequena de estudos para contribuir na análise comparativa e a escassez dos dados originais quanto aos resultados dos desfechos secundários de eficácia. Concluindo, os autores sugerem que o infliximabe 5mg parece ser o melhor regime de terapia biológica para EA e que o secuquinumabe parece promissor, embora reconheçam a necessidade de estudos adicionais e recomendam cautela quanto às interpretações dos resultados

deste estudo. A qualidade da evidência direta para o desfecho primário avaliado pela abordagem GRADE para comparação de secuquimumabe vs. placebo foi considerado impreciso⁽¹⁰⁾.

Baeten et al (2015)⁽¹⁴⁾ conduziram dois ECR de fase III (MEASURE 1 e 2), objetivando investigar eficácia e segurança do secuquimumabe em pacientes com EA e apresentaram os dados da análise primária na semana 16 e da análise de seguimento de um ano (após todos os pacientes terem completado a visita na semana 52) de ambos os estudos. O MEASURE 1 é um estudo de dois anos seguido por um estudo de extensão de três anos, e O MEASURE 2 é um estudo de cinco anos, ambos patrocinados pelo fabricante do Cosentyx™ e analisados pelos autores e pelo fabricante. No MEASURE 1, de 9 de novembro de 2011 a 21 de janeiro de 2013, um total de 371 pacientes receberam uma infusão IV de secuquimumabe a uma dose de 10mg/kg no início e nas semanas 2 e 4, seguido de injeções SC de secuquimumabe numa dose de 150mg ou 75mg a cada quatro semanas a partir da semana 8 ou receberam placebo de acordo com o mesmo esquema de doses IV e SC descritas. No MEASURE 2, de 28 de outubro de 2012 a 29 de julho de 2013, um total de 219 pacientes receberam injeções SC de secuquimumabe (numa dose de 150mg ou 75mg) ou placebo na linha de base; nas semanas 1, 2 e 3; e a cada quatro semanas a partir da semana 4. Na semana 16, em ambos os estudos, os pacientes no grupo placebo foram aleatoriamente selecionados para receber secuquimumabe numa dose de 150mg ou 75mg até o final do estudo. Em cada estudo, o desfecho final de eficácia primária foi a proporção de pacientes que preencheram os critérios de resposta ASAS20 na semana 16. Os desfechos secundários avaliados na semana 16 incluíram os critérios de resposta ASAS40, mudança de linha de base no nível de PCR, resposta ASAS 5/6 e mudanças de linha de base nas seguintes pontuações: pontuação total de BASDAI, a pontuação sumária para o componente físico na versão 2 do Estudo de Resultados Médicos 36 (*Item Short-Form Health Survey - SF- 36*) e a pontuação na escala ASQoL e segurança global também foram avaliados. Em cada estudo, uma análise de seguimento pré-planejada foi realizada após todos os pacientes terem completado a visita na semana 52. As análises de segurança, realizadas com o uso do *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4.03, incluíram todos os dados de segurança relatados até a data de corte após todos os pacientes terem completado pelo menos 52 semanas de tratamento em qualquer estudo. Os desfechos finais de segurança foram avaliados para todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do fármaco no estudo. As análises exploratórias da eficácia também foram realizadas na semana 52. Segundo os autores, no MEASURE 1, as taxas de

resposta ASAS20 na semana 16 foram 61%, 60% e 29% para secuquimumabe SC em doses de 150mg e 75 mg e para placebo, respectivamente ($P < 0,001$ para ambas as comparações com placebo); No MEASURE 2, as taxas foram de 61%, 41% e 28% para o secuquimumabe SC nas doses de 150mg e 75mg e para o placebo, respectivamente ($P < 0,001$ para a dose de 150mg e $P = 0,10$ para a dose de 75mg). As melhorias significativas foram mantidas ao longo de 52 semanas. No MEASURE 1, todos os desfechos secundários predefinidos foram satisfeitos em ambos os grupos de secuquimumabe. No MEASURE 2, todos os desfechos secundários predefinidos, com exceção na remissão parcial de ASAS, também foram satisfeitos com secuquimumabe SC numa dose de 150 mg; as respostas com secuquimumabe SC na dose de 75 mg não diferiram significativamente das respostas com placebo com base em testes hierárquicos. Ainda segundo os autores, as respostas clínicas observadas na semana 16 foram mantidas através de 52 semanas de tratamento entre os pacientes distribuídos aleatoriamente ao secuquimumabe. Além disso, os pacientes aleatoriamente selecionados para o grupo placebo apresentaram melhorias nas taxas de resposta ASAS20 ao mudar para secuquimumabe. A incidência de infecções ou infestações foi maior com secuquimumabe do que com placebo em um dos estudos. Durante todo o período de tratamento, as taxas de incidência agrupadas de neutropenia grau 3 ou 4, infecções por candida e doença de Crohn foram 0,7, 0,9 e 0,7 casos por 100 pacientes-ano, respectivamente, naqueles indivíduos tratados com secuquimumabe. Os autores concluem, portanto, que o secuquimumabe numa dose subcutânea de 150mg, com aplicações SC ou IV, proporcionou reduções significativas nos sinais e sintomas da EA na semana 16 e que secuquimumabe numa dose SC de 75mg resultou em melhoria significativa apenas com uma dose IV mais elevada⁽¹⁴⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

Abaixo constam os medicamentos disponibilizados pelo SUS por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica⁽¹⁵⁾ e de acordo com o PCDT da EA⁽⁷⁾:

Princípio Ativo	Forma Farmacêutica	Componente da Assistência
Ácido salicílico	comprimido	Básico
Ibuprofeno	comprimido e suspensão oral	
Adalimumabe	seringa preenchida	Especializado*
Etanercepte	seringa preenchida	
Infliximabe	injetável	
Metotrexato	comprimido e solução injetável	
Naproxeno	comprimido	
Sulfassalazina	comprimido	

(*) Medicamentos disponíveis para as solicitações que preencherem os critérios de inclusão do PCDT da

Espondilite Ancilosante

O PCDT recomenda o uso da metilprednisolona injetável. Embora este medicamento esteja incorporado no SUS, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e como procedimento hospitalar, ele não está disponível para os pacientes com EA por meio dos processos administrativos de solicitação de medicamentos junto às Secretarias Estaduais de Saúde, como os demais^(7,15,16).

Dentre os possíveis tratamentos não medicamentosos disponibilizados pelo SUS e registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), destacam-se⁽¹⁶⁾:

Código	Procedimento
03.02.05.002-7	ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS
03.01.07.010-5	ATENDIMENTO/ACOMPANHAMENTO INTENSIVO DE PACIENTE EM REABILITAÇÃO FÍSICA (1 TURNO PACIENTE-DIA-15 ATENDIMENTOS-MÊS)
03.01.07.012-1	TRATAMENTO INTENSIVO DE PACIENTE EM REABILITAÇÃO FÍSICA (1 TURNO PACIENTE-DIA - 20 ATENDIMENTOS-MÊS)
03.01.07.013-0	TRATAMENTO INTENSIVO DE PACIENTE EM REABILITAÇÃO FÍSICA (2 TURNOS PACIENTE-DIA - 20 ATENDIMENTOS-MÊS)

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

■ NICE

Em seu *guidance* intitulado “Secuquinumabe para espondilite anquilosante ativa após tratamento com anti-inflamatórios não esteróides ou inibidores de TNF-alfa”, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o secuquinumabe, no âmbito da sua autorização de introdução no mercado, como uma opção para o tratamento da EA ativa em adultos cuja doença tenha respondido inadequadamente à terapêutica convencional (anti-inflamatórios não esteróides ou inibidores de TNF-alfa) e condiciona a sua utilização mediante desconto previamente acordado com o fabricante⁽¹⁷⁾.

De acordo com o NICE, há que se avaliar a resposta ao secuquinumabe após 16 semanas de tratamento e só continuar se houver evidência clara de resposta, definida como⁽¹⁷⁾:

- redução no BASDAI a 50% do valor de pré-tratamento ou por duas ou mais unidades e
- redução no *Spinal Pain Visual Analogue Scale* (VAS)¹² de 2cm ou mais⁽¹⁷⁾.

■ CADTH

¹² Escala analógica visual da dor, que varia de 0=sem dor a 10=agonizando.

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda que o secuquinumabe seja reembolsado pelo tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional, se o custo anual do tratamento com secuquinumabe não exceder o custo anual com o reembolso de um medicamento biológico menos oneroso⁽¹⁸⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O secuquinumabe é indicado para o tratamento da espondilite ancilósante com registro na ANVISA, EMA e FDA. Os resultados da revisão sistemática com metanálise sugerem que o secuquinumabe não foi mais eficaz do que o placebo, ao contrário do ensaio clínico randomizado sugerindo reduções significativas nos sinais e sintomas da espondilite ancilósante com o uso do secuquinumabe. A revisão sistemática com metanálise sugere que o secuquinumabe é seguro para o tratamento da espondilite ancilósante, embora não tenha realizado esta avaliação. No ensaio clínico randomizado o secuquinumabe apresentou mais eventos adversos em relação ao placebo, mas os autores não concluíram acerca da segurança do secuquinumabe. Os autores da revisão sistemática com metanálise sugerem que o infliximabe parece ser o melhor regime de terapia biológica para espondilite ancilósante, medicamento, inclusive, já disponível no SUS para o tratamento dos pacientes espondilíticos, e reforçam a necessidade de estudos adicionais e cautela quanto às interpretações dos resultados do estudo. Não foram encontrados estudos que avaliassem a eficácia e a segurança do secuquinumabe diante de comparadores ativos. O NICE e o CADTH recomendam a utilização do secuquinumabe somente quando os pacientes com espondilite ancilósante não responderem adequadamente à terapia convencional, que inclui o uso de anti-inflamatórios não esteróides e agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa, desde que haja um desconto previamente acordado com o fabricante, visando garantir que o tratamento com secuquinumabe não seja mais oneroso que o tratamento com os biológicos já disponibilizados. O ensaio clínico selecionado e a maioria dos estudos utilizados na revisão sistemática com metanálise foram financiados pela indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

1. American College of Rheumatology (ACR). Spondyloarthritis. Disponível em: <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Spondyloarthritis>>. Acesso em: 18 dez. 2016.
2. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. BMJ. 2006 Sep 16;333(7568):581-5. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1570004/pdf/bmj33300581.pdf>>. Acesso em: 18 dez. 2016.
3. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCS, Carvalho MAP, Gonçalves CR, Hilário MOE, Keiserman MW, Leite NH, Mallmann K, Meirelles ES, Vieira WP, Ximenes AC. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento – primeira revisão. Rev Bras Reumatol. 2007 jul/ago; 47(4): 233-42. Disponível em: <http://www.reumatologia.com.br/publicacoes/consensosDiretrizes/Consenso_EA_APsoriastica_2007.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2016.
4. Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Espondilite anquilosante. Cartilha para pacientes. 2012. Disponível em: <http://www.reumatologia.com.br/PDFs/Cartilha_Espondilite_Anquilosante.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2016.
5. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. Nat Rev Rheumatology, 2010 June; 6(7): 399-405. doi:10.1038/nrrheum.2010.79
6. National Ankylosing Spondylitis Society (NASS). Managing My AS. Disponível em: <<http://nass.co.uk/nass/en/about-as/just-diagnosed/>>. Acesso em: 18 dez. 2016.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 640, de 24 de julho de 2014. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: espondilite anquilosante. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcddt>>. Acesso em: 16 dez. 2016.
8. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann K-G, Landewé R, Maksymowych W, Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis

- international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2):ii1–ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
9. Torres TM, Ciconelli RM. Instrumentos de Avaliação em Espondilite Anquilosante. *Rev Bras Reumatol*, 2006; 46(1): 52-9. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v46s1/a09v46s1.pdf>>. Acesso em: 20 dez. 2016.
 10. Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3060. doi: 10.1097/MD.0000000000003060.
 11. Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Espondiloartropatias soronegativas. Disponível em: <<http://www.reumatologia.com.br/www/2016/02/01/espondiloartropatias-soronegativas/>>. Acesso em: 18 dez. 2016.
 12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). News and features. NICE draft guidance recommends new drug for people with ankylosing spondylitis. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/news/article/nice-draft-guidance-recommends-new-drug-for-people-with-ankylosing-spondylitis>>Acesso em: 18 dez. 2016.
 13. Novartis Biociências S.A. CosentyxTM. Bula do Profissional. 13 dez. 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=29052232016&pldAnexo=4317145>. Acesso em: 16 dez. 2016.
 14. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M, Mpfu S, Richards HB; MEASURE 1 Study Group.; MEASURE 2 Study Group.. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066.
 15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. rev. e atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 230 p. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/30/Rename-2014-v2.pdf>>. Acesso em: 05 nov. 2016.

16. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: < <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 16 dez. 2016.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors Technology appraisal guidance. Published: 28 September 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta407/resources/secukinumab-for-active-ankylosing-spondylitis-after-treatment-with-nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-or-tnfalpa-inhibitors-82604547798469>>. Acesso em: 16 dez. 2016.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Commom drug review. CADTH Canadian Drug Expert Committee. Final Recommendation. Secukinumab. Indication: ankylosing spondylitis. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0475_complete_Cosentyx_AS_Aug-25-16.pdf>. Acesso em 16 dez. 2016.