



NOTA TÉCNICA NÚMERO 392

Solicitante: Dr. Emilio de Medeiros Viana
15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0106379-
90.2018.8.06.0001

Data: 02/03/2020

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	3-5
4. Evidências científicas-----	5-6
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	6-7
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	7
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	7
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	8
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	8
10. Custo da medicação-----	8
11. Conclusões-----	9-10
12. Referências-----	10-11



1. TEMA

Trata-se de nota técnica sobre o paciente V.P.F. de 41 anos, brasileiro, solteiro, residente em Fortaleza, Ceará, que de acordo com relatório médico faz acompanhamento no NAMI –UNIFOR com diagnóstico de Artrite Psoriásica severa (CID 10 M 07) e apresenta sacroileíte em bacia, artrite de mãos e punhos além de lesões psoriásicas difusas pelo corpo. Solicita o fornecimento do fármaco secuquimumabe (Cosentyx®) 150mg/ml, 02 frascos por semana durante 04 semanas e depois 02 frascos ao mês por tempo indeterminado para controle de doença.

2. CONSIDERAÇÕES TEORICAS

A artrite psoriásica (AP) – também dita psoriásica ou psoriática - é uma doença articular inflamatória associada à psoríase. Esta doença pertence ao grupo das espondiloartrites, caracterizadas por apresentar sorologia negativa do fator reumatoide e acometimento da pele (psoríase), unhas (ungueal), articulações periféricas, do esqueleto axial (espondilite ou sacroileíte), entesites (local de inserção de tendões, ligamentos e cápsula articular às superfícies ósseas) e dactilites (“dedo em salsicha”). A AP é uma doença autoimune poligênica, de etiologia indefinida, na qual as citocinas relacionadas aos linfócitos T têm um papel central igual que na psoríase. Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias e TNF- α , IL-1, IL1B e IL6 podem ser encontrados na pele e na sinóvia de doentes de AP com envolvimento das articulações periféricas, sendo aquelas responsáveis pela elevação de fatores de crescimento celular, espessamento de capilares e pequenas artérias, assim como infiltrados inflamatórios periarticulares. Estudos sugerem predisposição genética de etiologia indefinida, e em mais de 40% dos casos com AP existe familiar de primeiro grau com psoríase ou AP. Todavia, fatores ambientais, infecciosos e imunogênicos podem também, favorecer a manifestação da AP. Trata-se de uma doença que aumenta o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, obesidade, síndromes metabólicas, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, doenças oftálmicas autoimunes, osteoporose, doenças inflamatórias do intestino - como a doença de Crohn e colite ulcerativa -, problemas renais, assim como transtornos depressivos e distúrbios neurológicos e pulmonares. A prevalência global da AP varia de 0,04% a 0,1% com uma incidência que varia de 3,6 a 7,2 a cada 100.000 casos ao ano . Já em pacientes com psoríase, a prevalência aumenta, variando de 6% a 41%. Essa variabilidade é decorrente dos diferentes critérios diagnósticos



utilizados e no tempo de evolução da psoríase cutânea. Estudos epidemiológicos brasileiros apontam que a AP é a segunda espondiloartrite mais frequente no País, com uma prevalência de 13,7%, sendo superior a 33% na população previamente acometida com psoríase. Em 75% dos casos, a AP se manifesta após o aparecimento das lesões cutâneas; concomitantemente em 10%; e em 15% precede a psoríase. A apresentação clínica da AP é heterogênea, variando desde manifestações articulares e dermatológicas a complicações articulares com erosão óssea em 40% a 60% dos casos. Isto leva a comprometimento das atividades diárias e da qualidade de vida dos doentes. O prognóstico da doença indica piora na presença de dano articular e acometimento de algumas articulações, como quadril, pulso, tornozelo, na coluna cervical e articulação sacroilíaca. Estudos sugerem que aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem uma das formas destrutivas da AP e que 50% apresentam erosões articulares após o segundo ano de doença. Neste sentido, o diagnóstico precoce favorece o início de tratamentos eficientes, impactando diretamente no prognóstico e qualidade de vida dos portadores desta doença. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dá à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3. EFICACIA DO MEDICAMENTO

O secuquinumabe é um anticorpo IgG1 totalmente humano que se liga de maneira seletiva à citocina pró-inflamatória interleucina 17-A (IL-17A), neutralizando-a. Atua na IL-17A inibindo sua interação com o receptor da IL-17, que se expressa em vários tipos celulares, incluindo os queratinócitos. Consequentemente, o secuquinumabe inibe a liberação de mediadores de dano tecidual, quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e reduz as contribuições mediadas pela IL-17A para as doenças inflamatórias e autoimunes. O secuquinumabe atinge a pele em níveis clinicamente relevantes e reduz os marcadores de inflamação local.

A IL-17A é uma citocina de ocorrência natural que está envolvida nas respostas imunológicas e inflamatórias normais. A IL17 A desempenha um papel importante na patogênese da psoríase em placas, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Quantidades elevadas de IL-17A, em linfócitos e células imunológicas inatas e níveis elevados de IL-17A, foram encontrados no sangue e na pele afetada de pacientes com psoríase em placas, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Uma frequência mais



elevada de células produtoras de IL17 foi detectada no fluido sinovial de pacientes com artrite psoriásica.

A eficácia e segurança de Cosentyx® em AP foram avaliadas em 1.999 pacientes, de três estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Os pacientes apresentavam AP ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas), apesar da terapia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), corticosteroides ou medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Mais de 61% e 42% dos pacientes com AP apresentavam, respectivamente, entesite ou dactilite no momento inicial do estudo. A eficácia e a segurança de Cosentyx® 75 mg, 150 mg e/ou 300 mg foram comparadas ao placebo com doses de indução intravenosa (i.v.) ou subcutânea (s.c.). No estudo de artrite psoriásica 1 (estudo AP1), no estudo de artrite psoriásica 2 (estudo AP2) e no estudo de artrite psoriásica 3 (AP3), 29%, 35% e 30% dos pacientes, respectivamente, foram tratados previamente com um agente anti-TNF-alfa (pacientes anti-TNF-alfa-IR) e interromperam o uso do agente anti-TNF-alfa por falta de eficácia ou intolerância. O estudo AP1 (FUTURE 1) avaliou 606 pacientes, dos quais 60,7% receberam metotrexato (MTX) concomitantemente. Pacientes com todos os subtipos de AP foram recrutados, incluindo artrite poliarticular sem evidências de nódulos reumatoides (76,7%), espondilite com artrite periférica (18,5%), artrite periférica assimétrica (60,2%), acometimento predominante das interfalângianas distais (59,6%) e artrite mutilante (7,9%). Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam a dose de 10 mg/kg i.v. nas semanas 0, 2 e 4, seguido de doses mensais de 75 mg s.c. (grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 75 mg s.c.) ou 150 mg s.c. (grupo secuquinumabe 10 mg/kg i.v. - 150 mg s.c.), a partir da semana 8. Na semana 16, os pacientes que foram randomizados para os grupos tratados com Cosentyx® foram caracterizados como respondedores, ou não-respondedores e continuaram com o mesmo tratamento. Os pacientes randomizados para receber placebo que não responderam na semana 16, passaram a receber Cosentyx® (75 mg ou 150 mg, s.c.) em doses mensais, a partir da semana 16. Os pacientes randomizados para receber placebo que responderam na semana 16, passaram a receber Cosentyx® (75 mg ou 150 mg, s.c.) mensalmente, a partir da semana 24. O desfecho primário foi a resposta clínica pelo American College of Rheumatology (ACR) 20 na semana 24. O estudo AP2 (FUTURE 2) avaliou 397 pacientes, dos quais 46,6% receberam metotrexato concomitantemente. Pacientes com todos os subtipos de AP foram recrutados, incluindo artrite poliarticular sem evidência de nódulos reumatoides (85,9%), espondilite com artrite periférica (21,7%), artrite periférica assimétrica (64,0%), acometimento predominante das interfalângianas distais (57,9%) e artrite mutilante (6,3%). Os pacientes randomizados para Cosentyx® receberam doses de 75



mg, 150 mg ou 300 mg s.c. nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido da mesma dose, mensalmente. Na semana 16, os pacientes que foram randomizados para os grupos tratados com Cosentyx® foram caracterizados como respondedores, ou não-respondedores e continuaram com o mesmo tratamento. Os pacientes randomizados para receber placebo que não responderam na semana 16 passaram a receber Cosentyx® (150 mg ou 300 mg, s.c.) mensalmente, a partir da semana 16. Os pacientes randomizados para receber placebo que responderam na semana 16 passaram a receber Cosentyx® (150 mg ou 300 mg, s.c.) mensalmente, a partir da semana 24. O desfecho primário foi a resposta ACR20 na semana 24. O estudo AP3 (FUTURE 5) avaliou 996 pacientes, dos quais 50,1% tiveram tratamento MTX concomitante. Pacientes com todos os subtipos de AP foram recrutados incluindo artrite poliarticular sem evidência de nódulos reumatoides (78,7%), espondilite com artrite periférica (19,8%), artrite periférica assimétrica (65%), acometimento predominante das interfalângias distais (56,7%) e artrite mutilante (6,8%). Os pacientes randomizados receberam Cosentyx® 150 mg, 300 mg ou placebo nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguido da mesma dose mensalmente, ou Cosentyx® 150 mg solução injetável mensalmente (sem as doses de indução). Na semana 16, os pacientes que foram randomizados para os grupos tratados com Cosentyx® foram caracterizados como respondedores, ou não-respondedores e continuaram com o mesmo tratamento. Já os pacientes tratados com placebo, que foram classificados como não-respondedores na semana 16 foram re-aleatorizados para receber Cosentyx® (150mg ou 300 mg) à semana 16, seguido da mesma dose mensalmente. Na semana 24, os pacientes tratados com placebo, que foram classificados como respondedores na semana 16 foram re-aleatorizados para receber Cosentyx® (150mg ou 300 mg) à semana 24, seguido da mesma dose mensalmente. O objetivo primário foi demonstrar que a eficácia do Cosentyx® 150 mg SC (com ou sem regime de indução), ou 300 mg sc com regime indução, na 16ª semana foi superior ao placebo, com base na proporção de pacientes com AP ativa que atingiram a resposta ACR20, com o desfecho secundário chave de alteração da linha de base na pontuação total Sharp (mTSS) modificada na semana 24.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Dados dos ensaios clínicos randomizados FUTURE 1 e FUTURE 2 demonstraram que secuquinumabe 150 mg é eficaz em 24 semanas, comparado a placebo, para os desfechos de AP periféricos (ACR20, ACR50, ACR 70, DAS28 e entesite), de pele



(PASI75, PASI 90), e para redução da progressão radiográfica. Para pacientes com falha ao anti-TNF, apenas secuquinumabe 300 mg foi mais eficaz que placebo (FUTURE II). Para pacientes com psoríase e artrite psoriásica concomitante, secuquinumabe 300 mg foi mais eficaz que placebo e que etanercepte (ERASURE e FIXTURE). Com relação aos resultados de segurança, as taxas de eventos adversos, eventos adversos sérios e descontinuação por eventos adversos foram semelhantes entre os grupos secuquinumabe e placebo até 16 semanas de acompanhamento, porém a ocorrência de infecções ou infestações foi maior entre pacientes que receberam secuquinumabe. Ao final de 104 semanas, 84,5% dos pacientes que utilizaram secuquinumabe relataram pelo menos um evento adverso, sendo a ocorrência de infecções ou infestações os mais comuns. Os ensaios clínicos randomizados FUTURE 1, FUTURE 2, FIXTURE e ERASURE mostraram que secuquinumabe foi melhor do que o placebo para os desfechos de eficácia. Não houve diferenças entre secuquinumabe e placebo para a segurança. A revisão sistemática de comparação indireta relatou que secuquinumabe apresenta eficácia semelhante aos anti-TNF para o desfecho ACR 20. Secuquinumabe 150 mg possui menor custo do que as outras alternativas disponíveis no SUS. O mesmo não ocorre quando a dose de 300 mg é necessária, em casos de falha a um anti-TNF e na presença de psoríase moderada a grave.

Foram realizadas buscas na PUBMED (United States National Library of Medicine), EMBASE (Elsevier), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e na base de dados “Centre for Reviews and Dissemination” da Universidade de York (Inglaterra). Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Adicionalmente, foram realizadas buscas complementares no Google.

5. DOS TRATAMENTOS DISPONIBILIZADOS PELO SUS

FÁRMACOS

Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg.

Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg.

Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.

Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL.

Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral 100 mg/mL frasco de 50 mL.



Leflunomida: comprimidos de 20 mg.

Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.

Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco de 50 mg/2 mL.

Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.

Etanercepte: frasco-ampola de 25 mg e 50 mg; seringa preenchida de 50 mg.

Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.

Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora. (Aprovado apenas para pacientes adultos)

Secuquinumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. (Aprovado apenas para pacientes adultos)

6. SOBRE A LIBERÇÃO DA ANVISA

Registro-1006811220057

Produto-COSENTYX

Classe Terapêutica-IMUNOMODULADOR

Autorização-1000685

Processo-25351.101731/2014-91

Artrite psoriásica

Cosentyx® é utilizado para tratar uma condição conhecida como “artrite psoriásica” quando a resposta ao tratamento anterior com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs) for inadequada.

7. SOBRE A INCORPORAÇÃO PELA CONITEC

O medicamento Cosentyx® (secuquimumabe) faz parte da RENAME e está no Protocolo de Artrite Psoríase.



8. DO FORNECIMENTO DA MEDICAÇÃO PELO SUS

O medicamento secuquimumabe é fornecido pelo SUS.

9. SOBRE A PRESENÇA DE DIRETRIZ CLÍNICA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE OU DE ÓRGÃO PÚBLICO

A PORTARIA CONJUNTA Nº 26, DE 24 DE OUTUBRO DE 2018, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriática que contempla o uso do secuquimumabe.

10. CUSTO DOS MEDICAMENTOS

	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMVG ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratament o a cada 5 semanas	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
Medicamento COSENTYX (NOVARTIS BIOCENCIAS S.A) 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML + 1 CAN APLIC	2684,32	2145,04	2687,97	21.450,40	47.190,88
	PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				



11. CONCLUSÕES

Em relação aos questionamentos:

a) Há protocolos clínicos e terapêuticos, no âmbito do Ministério da Saúde, para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora? Justificar a conclusão á luz da chamada “medicina de evidências”

Resposta: Sim. A PORTARIA CONJUNTA Nº 26, DE 24 DE OUTUBRO DE 2018 aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriática que contempla o secuquinumabe.

b) Quais os tratamentos utilizados e fornecidos pelo SUS para o caso da parte da autora?

Resposta : De acordo com o relatório médico, o paciente já fez uso de metotrexate e anti TNF α .

c) Existem medicamentos com preços mais módicos indicados para o tratamento da moléstia que acomete a parte autora?

Resposta: Sim

d) O protocolo nacional para o tratamento da moléstia da parte autora está em consonâncias com a diretriz/protocolo internacional? Sendo negativa a resposta, informar, informar o motivo?

Resposta: Sim

e) O medicamento/tratamento requerido pela parte autora possui aprovação pela ANVISA?

Resposta: Sim. 1006811220057 / Produto-COSENTYX®

f) Conforme o quadro de saúde apresentado pela parte autora, sendo positiva a resposta ao quesito “a” indaga-se, no caso de estar referida parte submetida ao citado protocolo, se esta está a sofrer algum prejuízo no resguardo a seu direito à saúde? Se a resposta for afirmativa, esclarecer e justificar;



Resposta: A parte autora tem indicação do uso da medicação, o fármaco consta no protocolo que acomete a mesma, é aprovado pela ANVISA, consta na RENAME e na lista de tratamentos disponibilizados pelo SUS.

g) considerando as respostas aos quesitos anteriores, pode-se afirmar que o tratamento/medicamento requerido na inicial é imprescindível à garantia da saúde ou da dignidade da parte requerente?

Resposta: O fármaco solicitado constitui-se uma das opções terapêuticas para tratamento da doença que acomete a parte autora.

12. REFERÊNCIAS

1. Conitec - Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 26, de 24 de outubro de 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriásica.
2. Brasil. Ministério da Saúde S de C Tecnologia e Insumos Estratégicos. Secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF [Internet]. 2018 [citado 4 de junho de 2018].Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Secuquinumabe_ArtritePsoriasica.pdf
3. McInnes IB, Sieper J, Braun J et al (2014) Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 73 (2):349–356
4. den Bosch FV, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018; 391(10136): 2285–94.
5. Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, et al. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis



- and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol.* 2015; 14 (8):821–33.
6. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B. Secukinumab. Inhibition of Interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 373:1329–1339
 7. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 386 (9999):1137–1146
 8. Kawalec P, Holko P, Moćko P, Pilc. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *A.Rheumatol Int.* 2018 Feb; 38(2):189-201
 9. McInnes IB, Nash P, Ritchlin C, Choy EH, Kanters S, Thom H, Gandhi K, Pricop L, Jugl SM.J Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2018 Nov; 7 (11):1107-1123