

**NOTA TÉCNICA Nº 472**

**Solicitante:** Carlos Augusto Gomes Correia Juiz de Direito- Respondendo Portaria nº 716/2019

Comarca de Fortaleza 9ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0253753-42.2020.8.06.0001

**Data:** 30/09/2020

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**TEMA**

Trata-se de nota técnica sobre a solicitação do uso de adalimumabe para paciente com diagnóstico de Espondilite anquilosante (CID: M45)

**CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS**

A espondilite anquilosante ou anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica classificada no grupo das espondiloartrites que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial. Assim, as formas mais iniciais de EA, nas quais o dano estrutural é menor ou inexistente, podem ser classificadas como espondiloartrites axiais. A EA envolve adultos jovens, com pico de incidência em homens dos 20 aos 30 anos, especialmente em portadores do antígeno HLA-B27, o que, no Brasil, representa cerca de 60% dos pacientes. As manifestações clínicas da EA incluem sintomas axiais, como dor lombar inflamatória, e sintomas periféricos, como artrite, entesite e dactilite. O sintoma inicial costuma ser lombalgia, caracterizada por dor noturna, de início insidioso, que não melhora com repouso (mas melhora com exercícios). Em estudo multicêntrico brasileiro, os pacientes que tiveram o início da espondiloartrite (incluindo EA) antes dos 40 anos, apresentavam predomínio de sintomas axiais; os pacientes, predominantemente do sexo feminino, com início de sintomas mais tardio apresentavam sintomas periféricos. Além disso, podem ocorrer manifestações extra-articulares, tais como uveíte anterior aguda (UAA), insuficiência aórtica, distúrbios de condução cardíacos, fibrose de lobos pulmonares



superiores, compressão nervosa ou neurite, nefropatia ou amiloidose renal secundária. Das manifestações extra-articulares, a UAA é a manifestação extraesquelética mais comum, acometendo até 40% dos pacientes, especialmente os com HLA-B27 positivo. Dados observacionais de pacientes provenientes de 10 países ibero-americanos revelam que a UAA está associada, de forma positiva, a acometimento axial e presença de HLA-B27 e, de forma negativa, a acometimento periférico e artrite psoriásica. Pacientes em estágios iniciais da EA apresentam sintomas clínicos da doença, porém geralmente não demonstram alterações estruturais em radiografias (RX). Em tais pacientes, sinais inflamatórios articulares, como sacroileíte, podem ser detectáveis em exame de ressonância magnética (RM). Fatores de mau prognóstico de EA incluem mudanças estruturais radiográficas à avaliação inicial, acometimento do quadril, baixo nível socioeconômico, idade jovem no início da doença, tabagismo, uveíte, dactilite, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa persistentemente elevadas, resposta insatisfatória a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) e atividade de doença persistentemente alta (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI igual ou superior a 4).

O tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não esteroidais - AINE, glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença – MMCD (sintéticos: sulfassalazina - SSZ, metotrexato – MTX e biológicos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou secuquinumabe). Esses fármacos estão contraindicados em caso de hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes ou em casos de contraindicação absoluta

Os AINE são recomendados como a primeira linha de tratamento em pacientes com espondiloartrite axial em atividade. Cerca de 70% a 80% dos pacientes com EA apresentam melhora dos sintomas, incluindo melhora da dor e da rigidez axial, apenas com AINE. Revisão sistemática que comparou desfecho entre AINE tradicionais e inibidores seletivos da COX-2 não observou diferença em medidas de atividade de doença, provas inflamatórias, função física ou efeitos adversos. Além disso, não foi observado efeito dose-resposta em estudos comparando dose baixa e alta de AINE. Um estudo comparou o efeito do uso contínuo com o uso sob demanda de inibidores seletivos da COX-2 na atividade de doença em pacientes com EA. Após 2 anos, não foi observada diferença significativa em BASDAI, avaliação global e de dor do paciente ou medidas de proteína C reativa

Medicamentos modificadores do curso de doença - MMCD – biológicos. O uso de anti-TNF deve ser considerado se houver doença ativa e grave, definida clinicamente como ASDAS > 2,1 ou BASDAI 4 e dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor, além de falha terapêutica com o uso de AINE ou, no caso de artrite periférica, falha com sulfassalazina (ou metotrexato). Tanto na EA quanto na espondiloartrite axial não radiográfica, os anti-TNFs



acarretam benefícios relevantes, como redução da atividade da doença e melhora da função física. Entretanto, a eficácia dos anti-TNFs pode ser um pouco menor em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica, quando comparado com pacientes com EA. Em uma revisão sistemática da Cochrane sobre a resposta aos anti-TNFs adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe na EA, observou-se que pacientes em uso desses medicamentos apresentaram uma probabilidade 3 a 4 vezes maior de atingir ASAS40 em seis meses quando comparado com placebo. O número necessário para tratar (NNT) para atingir ASAS40 variou entre 3 e 5. A mesma revisão também demonstrou melhora na função física, com NNT para atingir uma diferença clinicamente significativa entre 2 e 4. Meta-análise que incluiu dados de cinco ensaios randomizados comparou a eficácia dos anti-TNFs subcutâneos. Adalimumabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe pegol foram todos mais eficazes do que placebo em induzir resposta ASAS20 em 12 semanas. O golimumabe foi o medicamento com maior probabilidade de atingir esta resposta em comparação com o placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação direta entre eles. Estudo semelhante comparando o efeito desses medicamentos, porém incluindo infliximabe, evidenciou que este último apresentou maior probabilidade (67,6%) de ser o melhor tratamento. Adalimumabe, golimumabe, etanercepte e certolizumabe pegol demonstraram probabilidades de 17,7%, 10,6%, 4% e 0,1%, respectivamente. Em geral, a resposta a estas MMCD biológicas é rápida, menos de 6 semanas, e mantido por até 10 anos. Após 1 ano, cerca de 75% dos pacientes mantiveram boa resposta clínica e, após 2 anos, cerca de 60%. Em estudos populacionais, os fatores associados a melhor resposta aos anti-TNF foram idade jovem, sexo masculino, proteína C reativa elevada, presença de HLA-B27, menos fadiga e ausência de uso prévio de anti-TNF. Até o momento, consideram-se os anti-TNF igualmente eficazes, não havendo recomendação baseada em evidência do uso de um agente antes dos outros. Dois ensaios clínicos avaliaram a troca de etanercepte ou infliximabe para adalimumabe, em pacientes intolerantes ou resistentes, com melhora na resposta ao tratamento, independentemente do motivo da troca. Outros estudos retrospectivos também confirmaram esses resultados, com outros medicamentos, na prática diária. A evidência sobre o efeito dos anti-TNF na progressão radiográfica ainda é limitada. Sete ensaios clínicos forneceram resultados comparativos sobre o efeito dos anti-TNF na progressão radiográfica. Quatro desses estudos evidenciaram progressão radiográfica após 2 anos em pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Outros três estudos compararam seus resultados com os de uma coorte de pacientes sem uso de biológicos (OASIS - Outcomes in Ankylosing Spondylitis International Study), não encontrando diferença na taxa de progressão radiográfica. Estudo observacional de vida-real com 176 portadores de EA em atividade avaliou um escore radiográfico, após 2, 4 e 6 anos da introdução da terapia com anti-TNF (infliximabe,



adalimumabe ou etanercepte). Foi observada progressão radiográfica lenta e linear nestes pacientes, apesar da atividade de doença e das provas inflamatórias terem se reduzido significativamente com a terapia. Os resultados desses estudos devem ser interpretados com cautela. O acompanhamento por período relativamente curto e a baixa sensibilidade da radiografia impedem a elaboração de conclusões acuradas. A presença de lesões inflamatórias nos cantos vertebrais, visualizadas pela ressonância magnética, parece estar relacionada ao desenvolvimento de sindesmófitos nesses locais. Em revisão sistemática, os anti-TNFs não demonstraram efeito significativo na neoformação óssea na EA. Este resultado foi atribuído ao curto período de observação, ao avançado estágio de doença da população estudada, à ausência de um controle e às limitações do escore radiográfico utilizado. O uso de anti-TNFs poderia retardar a progressão radiográfica em pacientes com doença inicial e com maior tempo de uso destes medicamentos. De forma contrária, não houve benefício em estágio mais avançado da doença, quando sindesmófitos ou infiltração gordurosa já estão presentes. Além disso, o uso de anti-TNFs parece melhorar a massa óssea de pacientes com EA. Revisão sistemática de sete estudos longitudinais e um ensaio clínico, que incluiu 568 pacientes, evidenciou aumento da massa óssea da coluna e do quadril total após dois anos de seguimento. Esses estudos não avaliaram o risco de fratura nesta população de pacientes. Um estudo de registro nacional observou que a sobrevida dos pacientes tratados com anti-TNFs é significamente maior naqueles com EA do que em pacientes com artrite reumatoide (AR). Além disso, os pacientes com EA descontinuem anti-TNFs duas vezes menos do que os com AR, mesmo após ajustes para gênero e uso de corticosteroides. Os principais motivos para descontinuação foram ineficácia e efeitos adversos em ambas doenças. Dados de revisões sistemáticas sugerem que, em curto prazo, os anti-TNFs estão associados a maiores taxas de efeitos adversos, infecções graves, reativação de tuberculose, câncer não melanótico de pele e suspensão da terapia em comparação ao tratamento controle. Avaliações de longo prazo são escassas, apesar de sugerir perfis de segurança semelhantes entre os anti-TNF. A evidência publicada até o momento sobre a descontinuação ou a redução de anti-TNFs em pacientes com espondiloartrite axial é escassa e fraca. Uma revisão sistemática da literatura avaliou cinco estudos sobre a descontinuação e oito estudos sobre redução dos anti-TNFs após obtenção de redução ou baixa atividade de doença. A descontinuação da terapia anti-TNF em pacientes com espondiloartrite axial levou à reativação na maioria dos casos. Cerca de 79% dos paciente apresentaram agudização em tempo médio de 16 semanas. Por outro lado, a redução na terapia biológica apresentou melhores resultados. O percentual de pacientes que mantiveram remissão ou baixa atividade de doença, informado em cinco estudos, variou entre 53% e 100%. Os três estudos restantes, que reportaram seus dados pela mudança média do BASDAI e da proteína C reativa, não observaram aumento significativo nesses parâmetros. O certolizumabe



pegol é um fragmento Fab de um anticorpo recombinante humanizado contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e conjugado com polietilenoglicol (PEG). A peguilação atrasa a eliminação deste medicamento da circulação por uma variedade de mecanismos, incluindo a diminuição da depuração renal, diminuição da proteólise e diminuição da imunogenicidade. O estudo RAPID-axSpA demonstrou a eficácia do certolizumabe pegol em pacientes com EA e com espondiloartrite axial não radiográfica em atividade em comparação com placebo. A melhora na atividade de doença foi observada na primeira semana e mantida até a 96ª semana de tratamento. Meta-análises não observaram diferença de eficácia entre o certolizumabe pegol e os demais anti-TNFs. O secuquinumabe, um anticorpo monoclonal anti-interleucina-17A, demonstrou benefício em pacientes com EA moderada a grave em dois estudos multicêntricos de fase 3. Na dose de 150mg, por via subcutânea, 61% dos pacientes atingiram ASAS20 em 16 semanas, contra 28% do placebo. Nesses estudos, a terapia com secuquinumabe beneficiou tanto os pacientes que utilizaram anti-TNFs previamente quanto os pacientes sem histórico de medicamentos biológicos.

#### **EFICÁCIA DA MEDICAÇÃO E EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

Adalimumabe 40mg SC a cada duas semanas foi avaliado 2 estudos duplo-cegos, placebo-controlados, de 24 semanas, em pacientes com espondilite anquilosante ativa, sem resposta adequada ao tratamento convencional. O período cego foi seguido de uma fase de extensão aberta, na qual os pacientes receberam apenas adalimumabe 40mg SC a cada 2 semanas. No estudo I, com 315 pacientes, os resultados apresentaram melhora significativa dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante nos pacientes tratados com adalimumabe, quando comparados aos tratados com placebo. Uma resposta significativa foi observada na semana 2, e mantida ao longo de 24 semanas. A melhora nas respostas ASAS e nos escores BASDAI foi mantida por até 2 anos. Pacientes tratados com adalimumabe apresentaram melhora significativamente maior nos escores de dor, fadiga e rigidez, e nos escores de qualidade de vida (SF-36 e ASQoL – Questionário de Qualidade de Vida para Espondilite Anquilosante), quando comparados aos que receberam placebo, na semana 24. Tendências semelhantes (nem todas estatisticamente significantes) foram observadas no estudo II, realizado com 82 pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa.



## **CONCLUSÃO**

### **Respostas aos questionamentos**

**a-** Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

Resposta: O sus disponibiliza várias medicações anti-inflamatórias não esteroidais - AINE, glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença – MMCD (sulfassalazina - SSZ, metotrexato – MTX e adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou secuquimumabe).

Fármacos disponíveis no SUS

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg, solução oral de 50 mg/mL.
- Naproxeno: comprimidos de 250 mg e 500 mg.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco-ampola com 50 mg/2 mL.
- Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg.
- Etanercepte: frasco-ampola ou seringa preenchida de 25 mg e 50 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg/10 mL.
- Golimumabe: seringa preenchida com 50 mg. Aprovado apenas para pacientes adultos.
- Certolizumabe pegol: solução injetável com 200mg/mL com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.
- Secuquimumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.

**b-** O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: Sim, existem dados de literatura que comprovavam a indicação e eficiência de adalimumabe para uso na espondilite anquilosante.

**c-** Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: Sim



**d-** Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?

Resposta: A adalimumabe está contra indicado para pacientes alérgicos a medicação ou a qualquer outro componente da fórmula; pacientes com tuberculose ativa ou outras infecções graves, nomeadamente, sepse e infecções oportunistas; pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA).

**e -** Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: Sim: etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou secuquinumabe, esse último o paciente já fez uso sem ter obtido resposta satisfatória.

**f -** A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: Foi aprovada pela Anvisa e está incorporada ao SUS

Área: MEDICAMENTOS Registro Anvisa :198600003 Produto:HUMIRA Classe Terapêutica: ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS Autorização: 1098607 Processo:25351.068850/2014-78

No Brasil, HUMIRA está aprovado e é distribuído gratuitamente pelo SUS, sob prescrição médica, para o tratamento de Artrite Reumatoide, Artrite Idiopática Juvenil, Artrite Psoríase, Doença de Crohn, Doença de Crohn pediátrica, **Espondilite Anquilosante**, Espondililoartrites, Hidradenite Supurativa, Retocolite Ulcerativa, arteite relacionada à entesite, Psoríase e Uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou pan-uveíte e uveíte pediátrica.

**g-** Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: Consta no relatório médico que o paciente já fez uso da medicação adalimumabe anteriormente com resposta satisfatória, uma vez que não respondeu ao secuquinumabe e outros fármacos usados previamente.

**h-** Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: A medicação solicitada constitui-se uma boa opção terapêutica para o caso em questão, assim como outros medicamentos modificadores do curso da doença – MMCD biológicos (etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol), considerando que o



paciente já fez uso de AINE, sulfassalazina – SSZ e metotrexato – MTX sem resposta adequada.

## REFERÊNCIAS

1. ANVISA. <http://portal.anvisa.gov.br/>
2. MINISTERIO DA SAÚDE EM <https://www.gov.br/saude/pt-br>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. PORTARIA CONJUNTA Nº 25, de 22 de outubro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante.
4. Yu D. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate. 2016
5. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282–98.
6. Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Souza Meirelles E de, Medeiros Pinheiro M de, Ximenes AC, Azevedo VF, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol.* 2013 May;53(3):242–57.
7. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R117
8. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, Lubrano E, Mathieu A, Cantini F, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jun;49(6):1107–11
9. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis.
10. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, Arikian D, Lau WL, Li P, Faccin F, Panaccione R. *Adv Ther.* 2020 Jan;37(1):364-380. doi: 10.1007/s12325-019-01145-8. Epub 2019 Nov 20.
11. Migliore A, Bizzi E, Bernardi M, Picchianti Diamanti A, Lagana B, Petrella L, et al. Indirect Comparison Between Subcutaneous Biologic Agents in Ankylosing Spondylitis. *Clin Drug Investig.* 2015 Jan 12;35(1):23– 9.





12. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-46. 12.
13. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4005-14.
14. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2030-7. 14. van der Heijde D, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* Publicado online em 13/08/2008.
15. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial HUMIRA\_SOL INJ\_105530294\_VPS2 - 19 - Tel: 55 11 5536 7000 Fax: 55 11 5536 7126 Rua Michigan 735, Brooklin São Paulo - SP CEP: 04566-905 Abbott Laboratórios do Brasil Ltda evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol.* 2008;35(7):1346-53.
16. Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1050-7.