

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Abril de 2021

Secuquinumabe (Cosentyx[®]) como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento de espondiloartrite axial em pacientes adultos

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELAS

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.....	24
Tabela 2 - Critérios de elegibilidade apresentados pelo demandante para a seleção de estudos.	27
Tabela 3 - Impacto orçamentário incremental.	54
Tabela 4 - Bases de dados consultadas e estratégias de busca elaboradas pelo demandante.....	63
Tabela 5 - Bases de dados consultadas e estratégias de busca elaboradas pela Secretaria Executiva da Conitec.	64
Tabela 6 - Bases de dados consultadas e estratégias de busca elaboradas pela Secretaria Executiva da Conitec para a inclusão de estudos na metanálise em rede.	67
Tabela 7 - Características dos estudos incluídos na metanálise em rede.....	69

QUADROS

Quadro 1 - Ficha com a descrição da tecnologia	13
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante	14
Quadro 3 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	47
Quadro 4 - Medicamentos potenciais para o tratamento anquilosante ativa em pacientes adultos.....	57

FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê protocolado sob o número 25000.181696/2020-49.	29
Figura 2 - Sumário do risco de viés dos estudos incluídos na metanálise em rede por domínio da ferramenta Cochrane.....	32
Figura 3 - Risco de viés dos estudos incluídos na metanálise em rede por domínio da ferramenta Cochrane.	33
Figura 4 - Diagramas de rede em estrela para cada desfecho avaliado. Legenda: ADA – adalimumabe; CZP – certolizumabe pegol; ETA – etanercepte; GOL – golimumabe; SEC – Secuquinumabe e PLA – placebo.....	34
Figura 5 - Estimativas de risco relativo (pontuais e intervalos de credibilidade) entre medicamentos biológicos e placebo para o desfecho BASDAI 50 pelo modelo ajustado (desfechos BASDAI50, BASDAI e BASFI em conjunto) na figura superior e estimado de forma independente na figura inferior. (A) todos os tratamentos biológicos independentes (B) todos os tratamentos biológicos intercambiáveis (C) todos os tratamentos Anti-TNFs intercambiáveis.	38
Figura 6 - Representação gráfica do modelo apresentado pelo demandante. Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49.	44
Figura 7 - Valores unitários dos medicamentos utilizados pelo demandante. Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49	46
Figura 8 - Resultados do cenário base do estudo de custo-efetividade. Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49	49
Figura 9 - Representação gráfica do modelo de Markov apresentado pelo demandante. Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49.	50
Figura 10 - Quantitativo de indivíduos com espondiloartrite axial em tratamento com medicamentos biológicos no SUS em maio de 2020 segundo base de dados do DATASUS. Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49.....	51
Figura 11 - Quantitativo de indivíduos elegíveis para receber tratamento com medicamentos biológicos no SUS no primeiro ano (2021) da análise de impacto orçamentário. Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49.....	51
Figura 12 - Distribuição de novos entrantes entre os tratamentos para cenário atual e cenário alternativo (projetado). Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49.....	52
Figura 13 - Taxas de difusão de secuquinumabe para cenário atual e cenário alternativo (projetado). Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49.	52

Figura 14 - Taxas de migração entre tratamentos biológicos. Fonte: processo nº 25000.181696/2020-49.....	53
Figura 15 - Indivíduos elegíveis para receber os tratamentos biológicos no cenário atual no período de cinco anos.	53
Figura 16 - Indivíduos elegíveis para receber os tratamentos biológicos no cenário alternativo (projetado) no período de cinco anos.....	53
Figura 17 - Custos anuais dos tratamentos com medicamentos biológicos. Fonte: processo nº 25000.181696/2020- 49.	54
Figura 18 - Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade e amplitudes de variação. Fonte: processo nº 25000.181696/2020-49.	55

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO.....	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	10
	4.2 Tratamento recomendado.....	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
	5.1 Preço proposto para incorporação	14
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	24
	6.1.1 Busca estruturada da literatura médica.....	24
	6.1.2 Revisão da literatura com metanálise em rede.....	26
	6.2 Evidência Clínica	29
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	35
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	40
	6.3 Eficácia e segurança de secuquinumabe em indivíduos com espondiloartrite axial radiográfica ou espondilite anquilosante ⁽⁹⁾	41
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	43
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	44
	7.1 Avaliação econômica	44
	7.2 Impacto orçamentário.....	50
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	56
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	56
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	60
12.	REFERÊNCIAS	60
	ANEXOS.....	63
	ANEXO 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	63
	ANEXO 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA ELABORADAS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.....	64
	ANEXO 3- ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC PARA A RECUPERAÇÃO DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE	67
	ANEXO 4- CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS, CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA INCLUSÃO DE PARTICIPANTES, INTERVENÇÕES, COMPARADORES, MEDIDAS DE EFEITO E EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE.....	69
	ANEXO 5- CARACTERÍSTICAS DE BASE DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE	73

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 17/12/2020 pela Novartis Biociências S.A.® sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de secuquinumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial ativa e grave com falha terapêutica a tratamento prévio com anti-inflamatórios não esteroidais., visando avaliar sua incorporação em primeira etapa de tratamento biológico no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Secuquinumabe (inibidor da interleucina 17-A - IL-17^a (Cosentyx®).

Indicação: Espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) ativa em adultos na primeira etapa de terapia biológica.

Demandante: Novartis Biociências S.A.®

Introdução: O espectro de doenças que compõem a espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica) se caracterizam por inflamação crônica das articulações sacroilíaca, da coluna vertebral e intercostais que pode estar associada a alterações estruturais ósseas. Essas características fisiopatológicas se traduzem em sintomas clínicos graves como dor crônica na coluna vertebral e no quadril, dor e inchaço de articulações periféricas e tendões, rigidez da pelve e da coluna lombar, perturbações do sono, fadiga e dificuldade respiratória que estão associadas à incapacidade funcional, diminuição da capacidade laboral e da qualidade de vida relacionada à saúde física e mental. Em longo prazo as alterações estruturais ósseas podem causar perda significativa da motilidade e deformidades permanentes nos ossos.

Pergunta: Qual a eficácia relativa de secuquinumabe, adalimumabe, etanercepte, certolizumabe pegol e golimumabe para o tratamento em primeira etapa de adultos (≥ 18 anos) com espondiloartrite axial ativa após resposta terapêutica inadequada aos AINEs?

Evidências clínicas: Para avaliar os efeitos relativos de tratamentos com secuquinumabe, adalimumabe, etanercepte, certolizumabe pegol, infliximabe e golimumabe em adultos com espondilite anquilosante ativa que apresentaram falha terapêutica a anti-inflamatórios não esteroidais foram analisados os resultados de cinco metanálises em rede. Os efeitos relativos de tratamentos com esses medicamentos biológicos não foram estatisticamente diferentes quando se avaliaram os desfechos ASAS 20 e ASAS 40, entretanto as maiores magnitudes de efeito foram observadas para infliximabe, que se apresentou como tratamento associado a maior probabilidade de ser o mais eficaz. Em relação aos desfechos BASDAI e BASDAI 50 tratamentos com infliximabe apresentaram efeitos relativos de maior magnitude com diferença estatística na maioria dos estudos. Em adultos com espondiloartrite axial não-radiográfica ativa com falha terapêutica a anti-inflamatórios não esteroidais consideraram-se os resultados apresentados na metanálise em rede submetida pelo demandante com sete estudos randomizados controlados por placebo. Como tendência, os resultados apresentados em diferentes modelos demonstram para o desfecho ASAS 40 que os efeitos de tratamentos com secuquinumabe não são estatisticamente diferentes de tratamentos com etanercepte ou placebo, mas menos eficazes que tratamentos com adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe. Para os desfechos BASDAI e BASFI os efeitos de tratamentos com secuquinumabe não foram diferentes daqueles com etanercepte e adalimumabe, mas menos eficazes que tratamentos com certolizumabe pegol e golimumabe. Quando se considera BASDAI 50 não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos avaliados. Golimumabe e certolizumabe pegol apresentaram-se como tratamentos associados a maiores probabilidades de serem os melhores para todos os desfechos. Os resultados da metanálise em rede

com estudos realizados em indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica provavelmente refletem a falta de similaridade entre os estudos em relação à distribuição de fatores modificadores de efeito e heterogeneidade e não o real efeito relativo entre esses tratamentos.

Avaliação econômica: Em estudo de custo-efetividade secuquinumabe apresentou a menor efetividade expressa como anos de vida ajustados pela qualidade e o menor custo entre os medicamentos avaliados. As razões de custo efetividade incrementais quando se compararam tratamento com certolizumabe pegol, etanercepte, adalimumabe e golimumabe com secuquinumabe foram R\$ 40.859,51; R\$ 82.068,36; R\$ 40.598,72 e R\$ 59.462,66, respectivamente. Resultados de análises de sensibilidade determinística e probabilística não alteraram o cenário base.

Análise de impacto orçamentário: A utilização de secuquinumabe em primeira etapa de tratamento em relação ao cenário atual em que é utilizado após a falha de um biológico anti-TNF foi associada a economia de recursos que varia entre 1 a 3% em todos os anos em um horizonte projetado de cinco anos. Essas porcentagens representam economia de recursos que variam entre 3 e 12 milhões, com um total em cinco anos de 42 milhões de reais, considerando-se que pelo menos um terço dos indivíduos diagnosticados com a doença sejam tratados com secuquinumabe.

Experiências internacionais: **NICE (Reino Unido)** – Para espondilite anquilosante secuquinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs. Para espondiloartrite axial-não radiográfica ainda não há recomendação e a requisição está em análise. **SMC (Escócia)** - Para espondilite anquilosante secuquinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs (atualmente em revisão). Para espondiloartrite axial-não radiográfica aprovado em adultos falhos a tratamento com AINEs (primeira etapa). **CADTH (Canadá)** - Para espondilite anquilosante secuquinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs. **PBS (Austrália)**- Para espondilite anquilosante secuquinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs. **PHARMAC (Nova Zelândia)** – Em avaliação para aprovação em segunda etapa.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados cinco medicamentos em estudos de fase 3, com indicação para espondilite anquilosante ativa em adultos, mas sem registro na Anvisa, FDA ou EMA. Um outro medicamento ixekizumabe está aprovado pelo FDA e pela Anvisa para espondilite anquilosante, mas não pela EMA.

Considerações finais: Pela avaliação em conjunto desse relatório e do relatório 484/2019 apresenta-se um quadro em que tratamentos em curto prazo com secuquinumabe não apresentam, de forma clara, benefícios adicionais em relação à eficácia, efetividade e segurança quando comparado a medicamentos modificadores do curso da doença biológicos anti-TNF. Em quatro metanálises em rede avaliadas no relatório 484/2019 para indicação de espondilite anquilosante, infliximabe aparece como medicamento com maior probabilidade de ser o melhor tratamento. Além disso, quando se avaliam desfechos de remissão parcial e inatividade da doença em estudos randomizados controlados por placebo, os efeitos de tratamentos com secuquinumabe não se demonstraram estatisticamente significativos. A metanálise em rede apresentada nesse relatório para indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica carece de validade interna e os resultados provavelmente refletem a distribuição não balanceada de fatores de confundimento nas populações incluídas

nos diferentes estudos. Ainda que se considerassem os resultados apresentados, secuquinumabe figuraria entre os tratamentos menos efetivos. No estudo de custo-efetividade, secuquinumabe apresentou a pior efetividade, mas sua utilização foi associada à economia de recursos em relação a todos os outros anti-TNFs incluídos na análise. Entretanto, o modelo apresentado não considera a utilização medicamentos biológicos após a falha terapêutica de tratamento com o primeiro biológico, além de taxas de falha terapêuticas iguais entre esses medicamentos, o que não representa a realidade e tende a subdimensionar os custos relacionados aos tratamentos. Nesse contexto, apresenta-se análise de impacto orçamentário cujos resultados sugerem que a instituição de secuquinumabe em primeira etapa de tratamento pouparia recursos gerando economias anuais que variam de 1 a 3%. Entretanto essa economia está associada à utilização do medicamento em pelo menos 27% dos indivíduos diagnosticados com espondiloartrite axial, o que parece questionável dados os resultados de eficácia e efetividade demonstrados.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica no SUS. Os membros da Conitec consideraram que as evidências apresentadas estão associadas a uma grande incerteza quanto à efetividade e custo-efetividade de secuquinumabe em relação aos medicamentos modificadores da doença biológicos da classe dos anti-TNF, atualmente preconizados em primeira etapa para o tratamento da doença.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Na década de setenta introduziu-se o conceito de espondiloartrites soronegativas para designar doenças crônicas que causavam inflamação nas articulações da coluna vertebral, mas para as quais não se detectava o fator reumatoide, que é um autoanticorpo tipicamente encontrado na artrite reumatoide. Atualmente essas doenças são denominadas espondiloartrites e tradicionalmente compreendem espondilite anquilosante, artrite reativa, artrite, espondilite e entesite que podem estar associadas a manifestações sistêmicas, extra-articulares, como à psoríase, doenças inflamatórias intestinais e uveíte. Nessas doenças inflamatórias parece haver uma forte associação com o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27) e padrões de inflamação semelhantes, geralmente assimétrica, oligoarticular, artrite das articulações periféricas e sacroilíacas, espondilite, entesite, dactilite e uveíte⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. Na década de noventa dois grupos de estudo (o Grupo Europeu de Estudos em Espondiloartropatias – ESSG- e o grupo de Amor e colaboradores) propuseram a adoção de critérios integrados de classificação que pudessem ser utilizados para as espondiloartrites como um grupo inter-relacionados de doenças. Segundo a proposta do grupo ESSG dividir-se-iam essas doenças (espondiloartrites) em dois grandes subgrupos que poderiam coexistir, espondiloartrites predominantemente axiais ou predominantemente periféricas de acordo com a localização principal do grupo de articulações afetadas. Subsequentemente, a Sociedade Internacional para a Avaliação de Espondiloartrites (da sigla em inglês – ASAS) elaborou ainda mais esses critérios de classificação para as formas axial e periférica das espondiloartrites, incluindo a avaliação de imagem por ressonância magnética nos critérios de classificação, o que permitiu a identificação de sacroiliíte, ainda que sem a demonstração de alterações ósseas irreversíveis⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. Assim, o termo espondiloartrite axial passa a abranger tanto a doença para a qual não há alterações estruturais ósseas (geralmente não demonstráveis por radiografia) quanto aquela associada a alterações estruturais ósseas, principalmente das articulações sacroilíacas, demonstráveis por radiografia na forma de erosões, esclerose ou pontes ósseas entre as articulações. A doença inflamatória sem alterações ósseas demonstráveis por radiografia é denominada espondiloartrite axial não-radiográfica, enquanto a outra é denominada espondiloartrite axial radiográfica ou espondilite anquilosante.

Para o diagnóstico de doença inicial, os critérios ASAS são mais úteis para espondiloartrites axiais, podendo ser utilizados também para as espondiloartrites periféricas, segundo os quais pacientes com até 45 anos e lombalgia por mais de três meses (critério obrigatório) são classificados como doentes de espondiloartrite axial em dois cenários. O primeiro exige a demonstração de sacroiliíte em exames de imagem (no caso da doença não-radiográfica, por ressonância magnética) e pelo menos uma característica de espondiloartrite, quais sejam, 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. O segundo cenário depende da presença de teste positivo para HLA-B27 e de duas ou mais características de espondiloartrite⁽⁴⁾.

Postula-se que indivíduos classificados no grupo não-radiográfico não alterações ósseas substanciais porque estariam em um estágio mais precoce do espectro da espondiloartrite axial ou porque as alterações ósseas nunca teriam se manifestado. Essa última hipótese poderia ocorrer porque a espondiloartrite axial não-radiográfica se caracterizaria por uma forma menos severa da doença ou porque a progressão para as alterações estruturais teria sido impedida por tratamento adequado. O tempo médio até o diagnóstico definitivo de espondiloartrite axial é de 7 anos, com marcadas diferenças entre os sexos, identificando-se tempos maiores para o diagnóstico em mulheres (8,8 anos; 7,4–10,1) em relação aos homens (6,5; 5,6–7,4). Os padrões de diagnóstico por sexo são diferentes quando se comparam as proporções para espondilite anquilosante (9:1; homens:mulheres) e espondiloartrite axial, incluindo o grupo não-radiográfico (1:1)⁽⁵⁾.

A avaliação dos resultados de oito estudos observacionais realizados em quatro continentes entre 2000 e 2017 com um número total de 3.719 indivíduos com espondiloartrite axial demonstrou que a apresentação clínica das doenças com e sem alterações radiográficas é bastante semelhante, marcadamente em relação à dor crônica, à incapacidade, limitações funcionais, magnitude do impacto deletério na qualidade de vida e produtividade. As frequências de manifestações periféricas (artrite, entesite, dactilite) e sistêmicas tais como uveíte, psoríase e doença inflamatória intestinal também foram bastante semelhantes. A prevalência de mulheres classificadas no grupo não-radiográfico foi maior e entre aquelas diagnosticadas com espondilite anquilosante o dano estrutural identificado tendeu a ser menos severo quando comparado ao detectado para o sexo masculino. Os níveis de proteína C reativa foram significativamente menores no grupo não-radiográfico⁽⁵⁾.

O desenvolvimento de dano estrutural em indivíduos com a doença não-radiográfica foi identificado em parcelas das populações estudadas em uma série de estudos. Após 10 anos de seguimento observou-se em alguns estudos dano estrutural em 26 a 28% dos indivíduos acompanhados. Em outros estudos 16 de 83 e 36 de 132 indivíduos evoluíram para danos estruturais após 10,6 e 8,3 anos, respectivamente⁽⁵⁾.

De maneira geral, indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica apresentam, até os 45 anos de idade, quadro de dor inflamatória crônica da coluna vertebral e rigidez predominantemente matinal da pelve e coluna lombar, com possibilidade de envolvimento de qualquer parte da coluna. Tipicamente a rigidez melhora com exercício, mas não com descanso. A dor na coluna vertebral compromete o sono, com maior frequência de episódios de despertar. As manifestações periféricas mais comuns são a artrite e entesite nos membros inferiores, identificadas em 30 a 50% dos indivíduos e podem ocorrer a qualquer momento durante o curso da doença⁽²⁾. A habilidade de desenvolver tarefas cotidianas se apresenta geralmente diminuída e a mobilidade pode estar comprometida, mas, essa última, com intensidade menor do que ocorre na espondilite anquilosante. A qualidade de vida relacionada à saúde física e mental está diminuída em indivíduos com a doença e os escores obtidos por instrumentos para a avaliação de qualidade de vida são significativamente menores que os obtidos para indivíduos saudáveis⁽⁶⁾.

Há menos estudos e com menor abrangência sobre a prevalência das formas não radiográfica e radiográfica da doença em conjunto, destacando-se prevalências de 0,3% na França; 1,9% na Alemanha e entre 0,9% e 1,4% nos Estados Unidos. Como esperado as prevalências de espondiloartrite axial são maiores que as de espondilite anquilosante. Em uma

revisão sistemática com metanálise reportaram-se prevalências globais para espondiloartrite axial (radiográfica e não-radiográfica) que variaram entre 20 para 10.000 no sudoeste asiático até 161 para cada 10.000 em comunidades do norte Europeu⁽⁷⁾. Nos Estados Unidos, as prevalências de espondiloartrite axial não-radiográfica foram determinadas em dois estudos, em que se relataram valores de 0,35% e 0,40 a 1,4%⁽⁸⁾.

4.2 Tratamento recomendado

Na Portaria Conjunta nº 25, de 22 de outubro de 2018⁽⁴⁾, pela qual se aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da espondilite anquilosante, estabelecem-se os critérios de inclusão de pacientes para tratamento no Sistema Único de Saúde, assim como as condutas terapêuticas preconizadas para esses pacientes. Os pacientes elegíveis para tratamento de espondiloartrite no SUS são aqueles que preenchem os critérios de classificação modificados de Nova Iorque ou os critérios ASAS e que apresentem doença axial ou periférica em atividade. Doença axial ou periférica em atividade preferencialmente deve ser estabelecida por pelo menos um dos índices de atividade, ASDAS ou BASDAI. Os objetivos do tratamento são reduzir os sintomas, manter a flexibilidade axial e a postura normal, reduzir as limitações funcionais, manter habilidade laboral e reduzir complicações associadas à doença. A conduta ideal para espondiloartrite axial inclui tratamentos não medicamentoso e medicamentosos combinados. O tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não esteroidais - AINE, glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença – MMCD (sulfassalazina - SSZ, metotrexato – MTX e adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou secuquinumabe). Os AINE são recomendados como a primeira linha de tratamento em pacientes com espondiloartrite axial em atividade, e em pacientes não responsivos a um dado AINE, preconiza a substituição por outro, devendo a escolha ser individualizada. Na forma periférica pode-se iniciar com infiltração de glicocorticoides nas articulações afetadas, seguindo, após possível falha, com a instituição de pelo menos dois AINE e, depois, de sulfassalazina ou metotrexato. O uso de anti-TNF deve ser considerado se houver doença ativa e grave, definida clinicamente como ASDAS > 2,1 ou BASDAI 4 e dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor, além de falha terapêutica com o uso de AINE ou, no caso de artrite periférica, falha com sulfassalazina (ou metotrexato). Se houver falha ou hipersensibilidade com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por outro anti-TNF ou secuquinumabe. Na falha ao segundo anti-TNF ou secuquinumabe (ausência de resposta depois de, pelo menos, 6 meses de uso da dose preconizada), pode ser considerado um terceiro anti-TNF ou secuquinumabe (se este último não foi usado anteriormente), embora as evidências em favor dessa conduta sejam escassas. Importante reforçar que tanto indivíduos com espondilite anquilosante quanto indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica são elegíveis para o tratamento com biológicos anti-TNF e secuquinumabe.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

Quadro 1 - Ficha com a descrição da tecnologia

Tipo	Medicamento biológico (anticorpo IgG1 totalmente humano)
Princípio ativo	Secuquinumabe (inibidor da interleucina 17-A - IL-17A)
Nome comercial	Cosentyx®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável por via subcutânea (150 mg) em frasco ampola; seringa de vidro preenchida com 1 mL (150 mg/mL) para injeção por via subcutânea (embalagens com 1 ou 2 seringas); seringa de vidro preenchida com 1 mL (150 mg/mL) para injeção por via subcutânea com caneta aplicadora (embalagens com 1 ou 2 seringas e 1 ou 2 canetas aplicadoras).
Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.®
Fabricante	Novartis Biociências S.A.®
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional. Tratamento de espondiloartrite axial não-radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação, como indicado por proteína C reativa (PCR) elevada e/ou evidência na ressonância magnética (RM) em adultos que responderam de maneira inadequada a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
Indicação proposta	Espondiloartrite axial (o demandante refere como espondilite anquilosante) ativa em adultos na primeira etapa de terapia biológica.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 150 mg, administrada por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Para espondilite anquilosante , com base na resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 300 mg. Cada dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg.
Patente	(1) PI0513078-6: escopo: composto, composição farmacêutica, processo, uso e método de tratamento. Depósito 04/08/2005. Concedida em 19/02/2019 com vigência até 19/02/2029. (2) BR122017009404-1: escopo: uso de um anticorpo de ligação à IL-17, ou de um fragmento do mesmo. Depósito 04/08/2005. Em avaliação. Se concedida terá prazo de vigência de 10 anos a partir da concessão. (3) BR122018075556-3: escopo: construção de DNA que codifica um anticorpo anti-IL-17 e vetor de expressão capaz de replicar em uma linhagem de células eucarióticas. Depósito 04/08/2005. Em avaliação. Se concedida terá prazo de vigência de 10 anos a partir da concessão.

Fonte: Bula do medicamento e processo 25000.181696/2020-49

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

Eventos adversos: Reações comuns (> 1% e < 10%): Infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, rinite e faringite, herpes oral, rinorreia, diarreia, urticária. Reações raras (> 0,01% e < 0,1%): Sinusite, amigdalite, candidíase oral, Tinea Pedis, neutropenia, conjuntivite. Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida): Candidíase cutânea e de mucosa. Ao longo de todo o período de tratamento em estudos clínicos (no total, 3.430 pacientes tratados por até 52 semanas em relação à maioria dos pacientes), foram relatadas infecções em 47,5% dos pacientes tratados com secuquinumabe (0,9 por paciente/ano de acompanhamento). Infecções graves foram relatadas em 1,2% dos pacientes tratados nos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Menos de 1% dos pacientes tratados desenvolveu anticorpos contra o secuquinumabe em até 52 semanas de tratamento. Cerca de metade dos anticorpos antimedicação emergentes do tratamento foram neutralizantes, porém isso não foi associado à perda de eficácia ou anormalidades farmacocinéticas.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Seringa de vidro preenchida com 1 mL (150 mg/mL) para injeção por via subcutânea com uma caneta aplicadora.	R\$ 612,00 por unidade.	R\$ 2.724,79 por unidade em 08/02/2021 (produto sujeito ao CAP).	R\$ 621,32 por unidade em 26/02/2021.

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

³ Menor registro de preços, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Novartis Biociências S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de Cosentyx® (secuquinumabe), para o tratamento em primeira etapa, após a falha de anti-inflamatórios não esteroidais, da espondiloartrite axial radiográfica e não-radiográfica, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante apresentou as evidências científicas em três etapas, na primeira, uma busca estruturada da literatura médica com o objetivo de identificar estudos controlados randomizados, revisões sistemáticas ou metanálises em que se avaliassem a eficácia e segurança de secuquinumabe em relação a placebo ou outros medicamentos biológicos em indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica; na segunda uma revisão sistemática com metanálise em rede com estudos em que se compararam medicamentos biológicos elegíveis para o tratamento de espondiloartrite axial não-radiográfica segundo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde entre si ou com placebo e em uma terceira etapa uma síntese dos estudos já avaliados pela Conitec no relatório nº 484/2019⁽⁹⁾ a respeito da eficácia e segurança de secuquinumabe em indivíduos com espondiloartrite axial radiográfica ou espondilite anquilosante. Os aspectos metodológicos das primeira e segunda etapa serão apresentados separadamente e os resultados sintetizados na mesma seção. As evidências categorizadas na terceira etapa serão apresentadas separadamente.

6.1.1 Busca estruturada da literatura médica

O demandante conduziu uma busca estruturada da literatura médica a partir de questão de pesquisa (pergunta) formulada segundo os componentes do acrônimo PICO (**Tabela 1**). Definiu, assim, de forma objetiva a priori a população e o problema de saúde de interesse, a intervenção e os comparadores a serem investigados e os delineamentos dos estudos que seriam elegíveis para inclusão na análise.

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica, de acordo com os critérios da <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)</i> , e com sinais de inflamação.
Intervenção (tecnologia)	Secuquinumabe
Comparador	Agentes anti-TNF e placebo
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, metanálises e ensaios clínicos controlados randomizados.

Pergunta: *Secuquinumabe é efetivo e seguro para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica (seguindo os critérios ASAS) e com sinais de inflamação?*

O demandante realizou buscas em diferentes bases de dados da literatura médica em 14/08/2020, sem restrição de ano de publicação ou idioma. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Pubmed (*United States National Library of Medicine*), Scopus® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde). O demandante declarou que foi conduzida busca suplementar em outras fontes da literatura médica. Foram apresentadas as estratégias de busca elaboradas para cada base de dados consultada (**ANEXO 1**). As estratégias foram formuladas pela utilização combinada de descritores recuperados de tesouros específicos para cada base e vocábulos livres.

O demandante apresentou os critérios de inclusão e exclusão utilizados, em conjunto com os componentes da estratégia PICO, para a seleção e inclusão de estudos na revisão da literatura. Nos critérios de inclusão descreve-se com mais detalhes as características da população e dos desfechos elegíveis para a avaliação na revisão. Para a população complementa que a inflamação será identificada pela presença de edema na articulação sacroilíaca (avaliado através da ressonância magnética nuclear, RMN), e/ou por níveis elevados da proteína C reativa (PCR). Define também os seguintes desfechos de interesse para avaliação: reposta ASAS40, escore *Bath Ankylosing Spondylitis Disease* (BASDAI), escore *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), variação nos níveis de PCR de alta sensibilidade, escore de edema na articulação sacroilíaca avaliado por RMN e dados de qualidade de vida. Adicionalmente, os desfechos de segurança/tolerabilidade, exemplificados por evento adverso (EA) e descontinuação por EA.

Relata-se o processo de seleção de artigos de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos para inclusão na revisão sem mencionar, entretanto, se foi realizada em pares. O processo de seleção foi apresentado na forma de fluxograma. As justificativas para exclusão dos estudos, assim como uma lista com os estudos excluídos não foram apresentadas.

O demandante não relata se a extração de dados dos estudos foi conduzida de forma pareada, mencionando que os seguintes dados foram extraídos: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções, comparadores, e desfechos primários e secundários. Os dados extraídos foram apresentados na forma de tabelas.

A avaliação do risco de viés dos estudos controlados randomizados foi avaliada por meio de ferramentas da colaboração Cochrane⁽¹⁰⁾ e do grupo SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*⁽¹¹⁾.

A Secretaria Executiva da Conitec conduziu uma busca estruturada na literatura utilizando os mesmos critérios empregados pelo demandante, quais sejam, questão de pesquisa, componentes da estratégia PICO e critérios de inclusão e exclusão de estudos, sem limites para período de publicação. Foram selecionados somente estudos publicados em inglês, espanhol e português. As buscas foram realizadas no período de 29/01/2021 a 01/02/2021 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane, CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e ClicalTrials.gov (*U.S. National Library of Medicine*). As estratégias de busca para cada base consultada foram elaboradas pela combinação de descritores provenientes de tesouros específicos para cada base e de termos livres, extraídos da literatura médica sobre o tema (**ANEXO 2**). Para as buscas nas bases MEDLINE

via Pubmed (*United States National Library of Medicine*) e EMBASE® (*Elsevier®*) foram utilizados filtros para estudos controlados randomizados⁽¹²⁾ e para revisões sistemáticas⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾.

O processo de seleção dos estudos recuperados, registrado na forma de fluxograma, desenvolveu-se de acordo com as seguintes etapas: identificação e exclusão de duplicatas; primeira seleção dos estudos remanescentes, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, por leitura de título e resumo e segunda seleção por leitura completa. A exclusão de estudos na última etapa foi justificada.

Os estudos elegíveis após a segunda seleção de acordo com a estratégia PICO e com os critérios de inclusão e exclusão foram apresentados segundo as suas características em tabelas contendo a identificação do estudo (nome dos autores, delineamento, número de participantes, ano e país de publicação); identificação das principais características de base da população incluída (idade, comorbidades, entre outros); tempo de acompanhamento do estudo; identificação detalhada das tecnologias avaliadas no estudo; apresentação dos desfechos avaliados e da magnitude dos efeitos das intervenções nesses desfechos. A avaliação do risco de viés dos estudos clínicos controlados randomizados foi conduzida pela utilização da ferramenta da colaboração Cochrane⁽¹⁰⁾.

6.1.2 Revisão da literatura com metanálise em rede

O demandante realizou uma nova revisão da literatura médica uma vez que, por meio da busca estruturada, não se identificaram estudos em que se comparassem diretamente ou indiretamente secuquinumabe com os biológicos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde para tratamento de indivíduos elegíveis com doença ativa e grave e para os quais houve falha terapêutica durante o tratamento com anti-inflamatórios não-esteroidais, segundo os critérios da Portaria Conjunta nº 25, de 22 de outubro de 2018. O objetivo da revisão foi identificar estudos controlados randomizados ou observacionais em que tanto secuquinumabe quanto outros biológicos já utilizados no Sistema Único de Saúde fossem avaliados, independentemente do comparador, para tratamento de indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica ativa e que apresentaram falha terapêutica a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). A intenção foi utilizar os estudos selecionados para a elaboração de uma metanálise em rede, permitindo a comparação indireta da eficácia entre esses medicamentos para a indicação supracitada. Nesse relatório os aspectos metodológicos relacionados à apresentação da revisão sistemática e da metanálise em rede serão avaliados segundo os critérios estabelecidos por Hutton e colaboradores (2015)⁽¹⁵⁾.

Em relação à metodologia empregada para a elaboração da revisão da literatura, não se apresentou uma questão de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO em que se declarasse de forma objetiva o problema em saúde a ser investigado pela revisão. Entretanto, apresentaram-se, no documento submetido pelo demandante, critérios de elegibilidade para a seleção de estudos (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Critérios de elegibilidade apresentados pelo demandante para a seleção de estudos.

População	População adulta (≥ 18 anos) com espondiloartrite axial não radiográfica – após resposta inadequada ou intolerância aos AINEs
Intervenções	Secuquinumabe, adalimumabe, etanercepte, certolizumabe pegol, golimumabe
Comparador	Não foram declarados
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Não foram declarados
Tipo de estudo	Ensaios clínicos controlados randomizados (fase II e III), estudos de extensão e estudos observacionais

Foram também declarados os critérios de exclusão utilizados para a seleção dos estudos, como descritos a seguir: estudos em que se trata de espondiloartrite axial somente em populações com espondilite anquilosante radiográfica; de espondiloartrite axial nos quais os resultados não foram relatados separadamente para pacientes com espondilite anquilosante radiográfica versus pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica; estudos incluindo tanto pacientes adultos quanto pediátricos nos quais os resultados não foram relatados separadamente para adultos versus pediátricos; estudos em que se avaliem como foco primário tratamentos com AINEs ou exercícios físicos; ensaios não-randomizados; revisões sistemáticas ou metanálise; relatos de casos, séries de casos, editoriais e cartas e estudos em animais. Foram selecionados apenas estudos publicados em língua inglesa, sem delimitação de tempo de publicação.

O demandante não apresentou as fontes de informação consultadas para a identificação de estudos (bases de dados ou outras estratégias), as estratégias utilizadas ou o período em que foram realizadas as buscas. Da mesma forma não foi apresentada a metodologia utilizada e o processo de seleção dos estudos e de extração de dados. O demandante não apresentou a avaliação do risco de viés dos estudos controlados randomizados incluídos na revisão sistemática e metanálise.

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos selecionados: delineamento, duração e tempo de seguimento total, número de pacientes randomizados, tratados e que completaram o tratamento durante o tempo de seguimento, doses, frequência e duração da administração das intervenções. Em relação às características de base dos indivíduos incluídos nos estudos extraíram-se as seguintes informações: exposição prévia a medicamentos biológicos, idade, sexo, peso, tabagismo, tempo de duração da doença, valores de BASDAI e BASFI e o resultado do exame para o antígeno HLA-B27. As seguintes medidas de efeito foram extraídas: ASAS 40 (40% de melhora em ao menos três domínios, sem piora do domínio restante, na escala ASAS); mudança em relação à linha de base no escore BASDAI; BASDAI 50 (redução de pelo menos 50% no escore BASDAI em relação à linha de base) e mudança em relação à linha de base no escore BASFI. Essas informações foram apresentadas na forma de tabelas para cada braço dos estudos selecionados para a inclusão na revisão sistemática.

O demandante apresentou na forma de tabela os estudos selecionados para inclusão na metanálise em rede e também justificativas para a exclusão dos estudos não utilizados.

A partir dos estudos selecionados foram elaboradas metanálises em rede sob o enfoque bayesiano para estimar a eficácia relativa de medicamentos biológicos anti-TNF e anti-IL-17 elegíveis para o tratamento de indivíduos

diagnosticados com espondiloartrite axial não-radiográfica ativa e que apresentaram falha terapêutica a AINEs em relação aos seguintes desfechos: ASAS 40; mudança em relação à linha de base no escore BASDAI (BASDAI CFB); BASDAI 50 e mudança em relação à linha de base no escore BASFI (BASFI CFB) nas semanas 12 e 16 (combinadas) ou na semana 12. O demandante considerou, segundo metodologia de Dias e colaboradores (2014)⁽¹⁶⁾, os desfechos ASAS 40 e BASDAI 50 como dicotômicos, uma vez que, nos estudos incluídos, as respostas a esses desfechos são categorizadas entre as opções de atingir ou não critérios pré-determinados. Para esses desfechos assumiram-se modelos com distribuições binomiais e transformações logarítmicas pela função de ligação logit. Segundo a mesma metodologia, para os outros dois desfechos, contínuos, assumiram-se modelos com distribuição normal e função de ligação identidade.

A partir dos estudos selecionados para a inclusão foram gerados diagramas de rede para cada desfecho avaliado.

Uma série de modelos para integração das estimativas de efeito relativas provenientes dos estudos incluídos foi avaliada entre modelos de efeitos fixos e randômicos, assumindo-se efeitos independentes para todos os tratamentos; efeitos intercambiáveis para os anti-TNF, como classe; efeitos similares ou intercambiáveis, mas não idênticos para os tratamentos e ainda ajustado por placebo. Em relação aos desfechos foram avaliados três tipos de modelos: um em que se assume que todos os desfechos são independentes; um segundo em que se avalia BASDAI CFB e BASDAI 50 em conjunto, considerando-os como um desfecho composto; e um último em que se assume uma correlação entre o desfecho composto BASDAI CFB e BASDAI 50 e o desfecho BASFI.

Todas as prioris utilizadas foram pouco informativas, mas realizou-se análise de sensibilidade com prioris informativas, cuja construção se baseou em dados da literatura e em opinião de especialistas. Foram realizadas simulações em duas cadeias independentes de Markov via Monte Carlo para gerar as distribuições a posteriori. Para cada desfecho foram realizadas para as duas cadeias 10.000 iterações de adaptação e depois 40.000 novas iterações para a estimativa dos resultados finais apresentados como risco relativo (sumarizados como mediana e intervalos de credibilidade de 95%). A seleção do modelo mais adequado para cada rede (desfecho) foi conduzida pela principalmente pela análise de DIC (*deviance information criterion*).

Foram considerados como modificadores de efeito: valores de BASDAI e BASFI na linha de base, idade média, porcentagem masculina e proporção HLA-B27. Foram realizadas meta-regressões para avaliar o impacto desses fatores nas estimativas de efeito da metanálise. Foram realizadas análises de sensibilidade para avaliar o impacto do uso de prioris informativas, como mencionado, do uso de dados de efeito de tratamento com secuquinumabe na 12ª semana e da exclusão do estudo de Haibel e colaboradores (2008)⁽¹⁷⁾.

A Secretaria Executiva da Conitec conduziu uma busca estruturada da literatura médica de acordo com os critérios de elegibilidade (**Tabela 2**) relatados pelo demandante para a busca de estudos para inclusão na metanálise em rede. As buscas foram realizadas em 06/02/2021, sem restrição de período de publicação, nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®) e CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*). Foram considerados apenas estudos publicados em inglês, espanhol e português. As estratégias de busca para cada base consultada foram elaboradas pela combinação de descritores provenientes de tesouros específicos para cada base e de termos livres, extraídos da literatura médica sobre o tema (**ANEXO 3**). Para as buscas nas bases

MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*) e EMBASE® (Elsevier®) foram utilizados filtros para estudos controlados randomizados⁽¹²⁾. O processo de seleção de estudos foi conduzido da mesma forma descrita na seção 6.1.1 desse relatório. Foram extraídas e apresentadas em tabelas as principais informações sobre os estudos e as características de base dos participantes.

O risco de viés dos estudos controlados randomizados incluídos foi avaliado por meio da ferramenta da colaboração Cochrane⁽¹⁰⁾.

6.2 Evidência Clínica

A busca estruturada na literatura médica descrita no item 6.1.1 e a seleção de estudos de acordo com os critérios de elegibilidade declarados pelo demandante resultou na inclusão de um estudo (**Figura 1**), o de Deodhar e colaboradores (2021)⁽¹⁸⁾. Por meio da busca adicional realizada pela Secretaria Executiva da Conitec não foram identificados outros estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade além do incluído pelo demandante. Uma vez que esse estudo também foi incluído após a busca da literatura descrita no item 6.1.2, será avaliado em conjunto com os outros selecionados para inclusão no contexto da metanálise em rede.

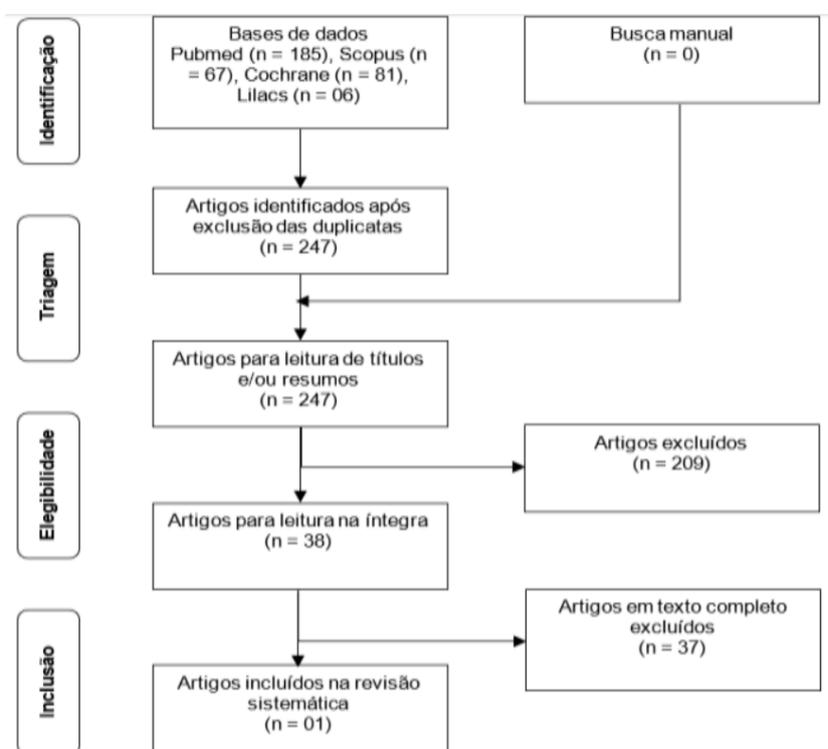


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê protocolado sob o número 25000.181696/2020-49.

Por meio da busca realizada pelo demandante visando à elaboração da metanálise em rede foram selecionados sete estudos controlados por placebo, randomizados e duplo-cegos descritos de forma detalhada no **ANEXO 4**. O conjunto abrange dois estudos com adalimumabe⁽¹⁷⁾⁽¹⁹⁾, dois com certolizumabe pegol⁽²⁰⁾⁽²¹⁾, um com etanercepte⁽²²⁾, um com golimumabe⁽²³⁾ e um com secuquinumabe⁽¹⁸⁾. Em uma busca adicional realizada pela Secretaria –Executiva da Conitec não se identificaram outros estudos que pudessem ser incluídos dados os critérios de elegibilidade determinados pelo demandante. Além disso, julgou-se que todos esses estudos atendem aos critérios de elegibilidade propostos pelo demandante.

Entendeu-se que os critérios de elegibilidade apresentados pelo demandante para a seleção de estudos refletem de forma adequada os critérios descritos no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas⁽⁴⁾ para a seleção de pacientes para o tratamento de espondiloartrite axial não-radiográfica com medicamentos modificadores do curso da doença biológicos no Sistema Único de Saúde. O conjunto de medicamentos biológicos constante nos estudos selecionados para a inclusão na metanálise em rede são todos aqueles já incorporados ao Sistema Único de Saúde para o tratamento da doença em pacientes elegíveis. As concentrações e posologias dos medicamentos são os mesmos que os preconizados no referido Protocolo.

Os resultados provenientes das metanálise em rede dependem dos estudos primários disponíveis, incluído tipos e quantidade de estudos, comparações e relações entre tratamentos e qualidade da evidência⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾. A possibilidade de se conduzir metanálises em rede e a validade interna desses estudos dependem do atendimento de três pressupostos: similaridade; homogeneidade e consistência⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾.

A similaridade refere-se ao grau de semelhança entre as características clínicas, epidemiológicas e metodológicas dos estudos que se deseja combinar em uma metanálise em rede. Nesse contexto, um dos aspectos que devem ser avaliados é a distribuição, entre os estudos primários, de fatores que conhecidamente alteram as estimativas de efeito das intervenções na população em análise. Idealmente a distribuição dos fatores modificadores de efeito deve ser homogênea nas populações incluídas nos estudos primários para que sejam considerados similares. No caso da espondiloartrite axial não-radiográfica postula-se que as seguintes características clínicas seriam preditores de melhor efeito de tratamentos com medicamentos modificadores do curso da doença biológicos: sinais objetivos de inflamação expressos por níveis elevados de proteína C reativa e/ou pela presença de inflamação na articulação sacroilíaca demonstrada por ressonância magnética; sexo masculino; idade menos avançada; valores mais baixos para escores BASDAI e BASFI na linha de base⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾.

O demandante abordou a questão da similaridade de duas formas: a primeira qualitativa com foco na análise comparativa dos critérios de inclusão utilizados nos estudos e a segunda, quantitativa, por meta-regressão em que se avaliou a interferência das seguintes covariáveis nos efeitos das intervenções: valores de BASDAI e BASFI na linha de base; idade; porcentagem de indivíduos do sexo masculino; porcentagem de indivíduos com exame positivo para o antígeno HLA-B27. O demandante pontuou que nos estudos PREVENT⁽¹⁸⁾, RAPID-AxSpA⁽²⁰⁾ e CaxSpAnd⁽²¹⁾ utilizou-se como critério de inclusão para todos os participantes a presença de sinais objetivos de inflamação incluindo, como um dos critérios, a demonstração de sacroilíte em exame de ressonância magnética (RM), enquanto nos outros estudos essa população foi

analisada em subgrupos separados ou, no caso do estudo de Haibel e colaboradores (2008)⁽¹⁷⁾, não se apresentou informações a esse respeito. Apesar disso, concluiu que, ainda que não se exigisse a demonstração de sacroilíte por RM em alguns dos estudos, a maioria dos indivíduos incluídos nesses estudos apresentava sinais objetivos de inflamação ativa e, portanto, poderiam constituir uma população homogênea. Entretanto, uma vez que o estudo de Haibel e colaboradores (2008) fora publicado antes de que se definissem os novos critérios ASAS para a classificação de espondiloartrite axial não-radiográfica o demandante conduziu uma análise de sensibilidade para avaliar o impacto da exclusão desse estudo nas estimativas de efeito da metanálise em rede.

Em relação à interferência de covariáveis consideradas como modificadoras de efeito por meta-regressão o demandante não identificou impacto estatisticamente significativo de nenhuma delas nas estimativas de efeito das intervenções para nenhum dos desfechos avaliados. O demandante não incluiu níveis de proteína C reativa e presença de inflamação na articulação sacroilíaca demonstrada por ressonância magnética na meta-regressão.

Em todos os estudos foram utilizados critérios de inclusão e exclusão muito semelhantes, mas não idênticos, e compatíveis com os critérios de elegibilidade constantes no Protocolo para o tratamento de espondiloartrite axial não-radiográfica com medicamentos biológicos no SUS, quais sejam preenchimento dos critérios de classificação ASAS, exceto no de Haibel e colaboradores (2008)⁽¹⁷⁾, existência de doença ativa e grave, definida clinicamente como BASDAI igual a 4 e dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor, além de falha terapêutica com o uso de AINE. Em todos os estudos, exceto nos de Haibel e colaboradores (2008)⁽¹⁷⁾ e Sieper e colaboradores (2015)⁽²³⁾ permitiu-se que os participantes utilizassem AINEs, medicamentos modificadores da doença sintéticos em doses máximas pré-definidas, corticoides e outros medicamentos para dor. Nos estudos de Sieper e colaboradores (2013)⁽¹⁹⁾; Deodhar e colaboradores (2019)⁽²¹⁾, Dougados e colaboradores (2014)⁽²²⁾ e de Haibel e colaboradores (2008)⁽¹⁷⁾ não foram incluídos indivíduos que fizeram o uso prévio de medicamentos modificadores da doença biológicos.

No **ANEXO 5** apresentam-se as características de base dos participantes dos estudos a partir das quais se observa que em relação à idade, porcentagem de participantes do sexo feminino, de positivos para HLA-B27, escore BASDAI na linha de base e escore na escala visual analógica para dor na coluna as características são semelhantes. Diferenças marcantes identificadas foram o tempo de duração da doença, muito menor (entre 1 e 2 anos) nos estudos de Sieper e colaboradores (2015)⁽²³⁾ (golimumabe) e Dougados e colaboradores (2014)⁽²²⁾ (etanercepte) e os níveis de proteína C reativa maiores e fora dos limites de normalidade (>10 mg/L) nos estudos de Sieper e colaboradores (2015)⁽²³⁾ (golimumabe); Deodhar e colaboradores (2019)⁽²¹⁾ (certolizumabe); Deodhar e colaboradores (2021)⁽¹⁸⁾ (secuquinumabe) e Landewé colaboradores (2014)⁽²⁰⁾ (certolizumabe). Valores mais altos de proteína C reativa na linha de base e menor tempo de doença são fatores de confundimento que podem influenciar favoravelmente a resposta aos medicamentos biológicos no tratamento de espondiloartrite axial não-radiográfica. Outra característica para a qual se observam diferenças é o valor do escore Sparcc² para articulação sacroilíaca por meio do qual se quantifica a intensidade de

² Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index for Assessment of Spinal Inflammation in AS .

inflamação nessa articulação em ressonância magnética. Esses valores são maiores (inflamação mais grave) nos estudos de Deodhar e colaboradores (2019)⁽²¹⁾ (certolizumabe) e Sieper e colaboradores (2015)⁽²³⁾ (golimumabe).

Em relação ao risco de viés dos estudos primários, julgou-se que 90% deles apresentaram baixo de risco de viés de seleção, com a exceção do estudo de Haibel e colaboradores (2008)⁽¹⁷⁾ em que não se descrevem os métodos utilizados para gerar e ocultar a sequência aleatória. Considerou-se que 50% dos estudos apresentaram baixo risco de viés de performance, que para 40% deles o risco de viés nesse domínio é incerto porque não se descreveram de forma adequada as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais e que para o estudo de Landewé colaboradores (2014)⁽²⁰⁾ (certolizumabe) associou-se um alto risco de viés já que os profissionais não foram cegados. Julgou-se que 90% dos estudos apresentaram viés de detecção incerto porque não se descreveram as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Baixo risco de viés de atrito foi identificado para 90% dos estudos, exceto o de Sieper e colaboradores (2013)⁽¹⁹⁾ porque houve perda dos dados de todos os pacientes de um dos centros participantes do estudo. Em relação aos riscos de viés de relato e de outros vieses considerou-se que 100% dos estudos apresentaram baixo risco (**Figuras 2 e 3**).

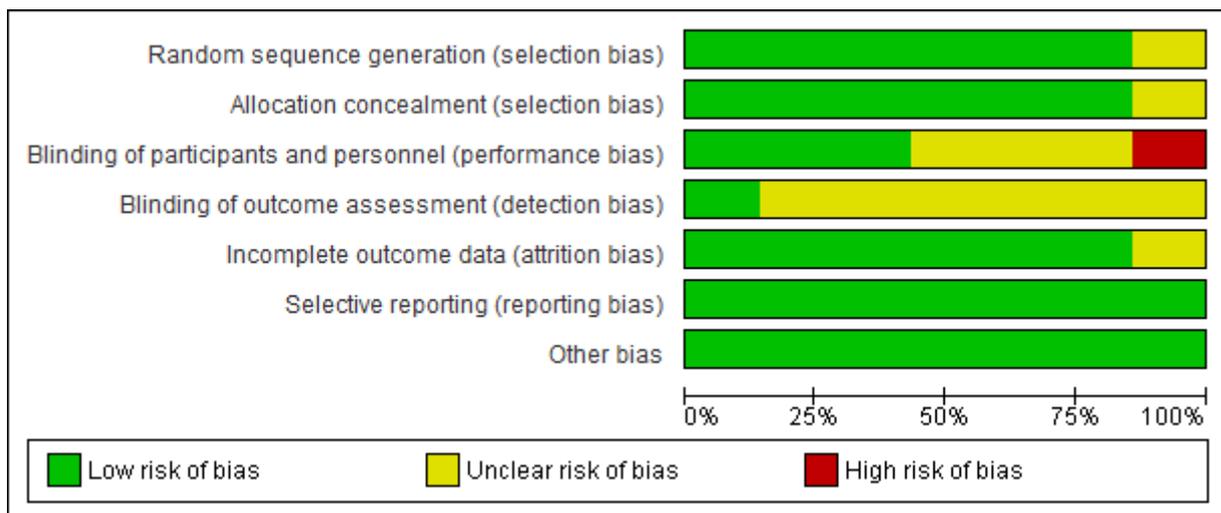


Figura 2 - Sumário do risco de viés dos estudos incluídos na metanálise em rede por domínio da ferramenta Cochrane.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Deodhar 2019	+	+	+	+	+	+	+
Deodhar 2021	+	+	+	?	+	+	+
Dougados 2014	+	+	?	?	+	+	+
Haibel 2008	?	?	?	?	+	+	+
Landewé 2014	+	+	●	?	+	+	+
Sieper 2013	+	+	?	?	?	+	+
Sieper 2015	+	+	+	?	+	+	+

Figura 3 - Risco de viés dos estudos incluídos na metanálise em rede por domínio da ferramenta Cochrane.

O demandante elaborou diagramas de redes em formato de estrela conectadas por um comparador comum (placebo) para cada um dos desfechos avaliados refletindo a ausência de estudos de comparação direta entre as intervenções ativas (medicamentos biológicos) (**Figura 4**). Os nós representam as intervenções em avaliação e as linhas conectadas são as evidências diretas provenientes dos estudos primários. Nos diagramas há somente conexões abertas, com contribuição exclusiva de comparações diretas entre intervenções e placebo. Os números nas linhas representam o quantitativo de estudos que contribuiu para cada comparação.

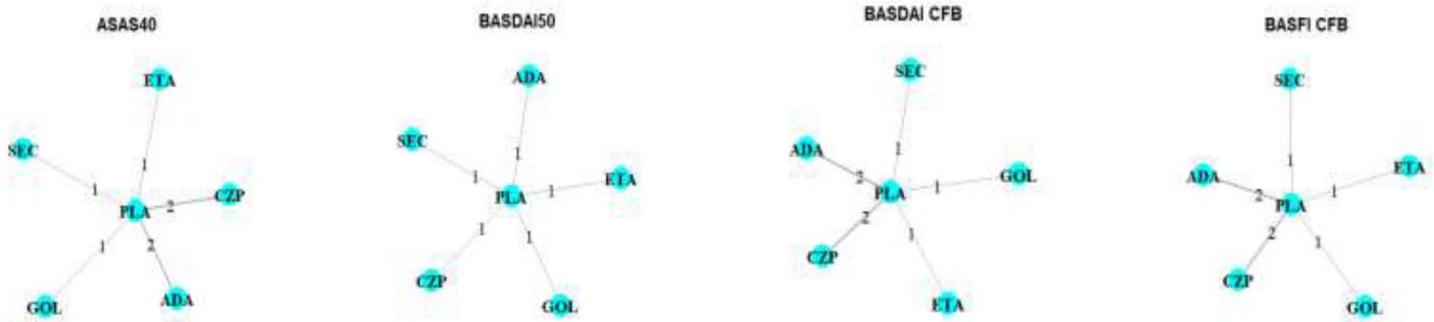


Figura 4 - Diagramas de rede em estrela para cada desfecho avaliado. Legenda: ADA – adalimumabe; CYP – certolizumabe pegol; ETA – etanercepte; GOL – golimumabe; SEC – Secuquinumabe e PLA – placebo.

Como citado anteriormente outros pressupostos adotados para avaliar a viabilidade das metanálises em rede assim como a validade interna desses estudos são a homogeneidade e a consistência. A homogeneidade diz respeito à consistência entre as estimativas de efeito provenientes das comparações diretas estabelecidas nos estudos primários incluídos na rede e pode ser avaliada estatisticamente da mesma maneira que nas metanálises em pares, por meio de testes estatísticos como o de inconsistência de Higgins ou I^2 . No caso da metanálise em rede bayesiana é possível também avaliar a homogeneidade pela comparação entre os resultados de modelos com efeitos fixos e randômicos, escolhendo o melhor ajuste por meio de teste estatístico (*deviance information criteria* - DIC). O demandante cita que não obteve boa convergência por meio da utilização de modelos randômicos e prioris pouco informativas devido ao baixo número de estudos. Apresenta, entretanto, em análise de sensibilidade os resultados para modelos de efeitos randômicos com prioris pouco informativas e informativas para os desfechos dicotômicos e contínuos. Em relação à inconsistência, uma vez que as redes não têm contribuições de comparações diretas e indiretas, não foi possível acessar esse pressuposto.

A seguir serão apresentados os resultados da metanálise em rede para cada desfecho avaliado pelo demandante.

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfecho 1 - Critério ASAS 40 (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) nas semanas 12 a 16

O critério ASAS40 é composto por ao menos 40% de melhora após o tratamento, com melhora absoluta de ao menos uma unidade (escala de 0 a 10) em ao menos três dos seguintes domínios, sem deterioração na condição inicial: avaliação global do paciente, dor em coluna, função (BASFI) e rigidez matinal (questões 5 e 6 do BASDAI).

Na metanálise em rede foram imputados os resultados obtidos após 16 semanas de tratamento para secuquinumabe e golimumabe e após 12 semanas para os outros tratamentos. Foi conduzida análise de sensibilidade para o resultado após 12 semanas de tratamento com secuquinumabe.

Foram apresentados os resultados para os três modelos de efeitos fixos em que se consideraram efeitos independentes para todos os tratamentos; efeitos intercambiáveis para os anti-TNF e efeitos intercambiáveis para todos tratamentos. Foram obtidos bons ajustes para todos os três modelos com o melhor (menor DIC) para o qual se assume efeitos intercambiáveis para os anti-TNF.

Nos modelos em que se consideraram efeitos independentes para todos os tratamentos e efeitos intercambiáveis para todos tratamentos a probabilidade de se atingir o desfecho ASAS 40 não é estatisticamente diferente entre grupos tratados com etanercepte quando comparados a grupos tratados com secuquinumabe (RR 1,51 (Icr 95% 0,83 a 2,49) e RR 1,42 (Icr 95% 0,88 a 2,26), respectivamente), mas é estatisticamente menor para grupos tratados com placebo em relação a secuquinumabe (RR 0,66 (Icr 95% 0,47 a 0,93) e RR 0,61 (Icr 95% 0,43 a 0,95), respectivamente). A probabilidade de se atingir o desfecho ASAS 40 é estatisticamente maior pelo tratamento com todos os outros medicamentos biológicos anti-TNF em relação ao tratamento com secuquinumabe.

Segundo o modelo em os efeitos dos anti-TNF são considerados intercambiáveis a probabilidade de se atingir ASAS 40 é estatisticamente menor para grupos tratados com placebo do que a de grupos tratados com secuquinumabe (RR 0,68 (Icr 95% 0,46 a 0,94)). A probabilidade de se atingir o desfecho ASAS 40 é estatisticamente maior pelo tratamento com todos os outros medicamentos biológicos anti-TNF em relação ao tratamento com secuquinumabe.

O ranqueamento dos tratamentos avaliados foi apresentado na forma de gráficos, mas sem os valores numéricos correspondentes o que dificultou a interpretação. De maneira geral foi possível identificar com maior clareza somente o tratamento com a maior probabilidade de ser o melhor para o desfecho ASAS 40 que foi certolizumabe pegol.

Em análise de sensibilidade as estimativas de efeito para a comparação entre medicamentos biológicos e placebo utilizando-se modelos de efeitos randômicos com prioris pouco informativas assumindo-se efeitos independentes entre as intervenções são imprecisas e sem significância estatística, diferentemente das estimativas obtidas por meio do modelo de efeitos fixos. O ajuste para o modelo de efeitos fixos foi pouco melhor que o de randômicos (DIC fixo 88,98 < DIC randômico 90,45). As estimativas de efeitos para a comparação entre medicamentos biológicos e placebo utilizando-se

modelos de efeitos randômicos com prioris informativas assumindo-se efeitos independentes entre as intervenções são mais precisas e mais similares às apresentadas no cenário base.

Outras análises de sensibilidade utilizando-se as estimativas de efeito para tratamento com secuquinumabe na 12ª semana e a excluindo-se o estudo de Haibel e colaboradores (2008) não modificaram os resultados de forma significativa.

Desfecho 2 - modificação de escore de atividade da doença em pelo menos 50% nas semanas 12 a 16 (BASDAI 50 – *Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index*)

Por meio do escore BASDAI mede-se a atividade da doença. O escore inclui seis questões relacionadas à fadiga; dor na coluna; articulações periféricas; enteses; intensidade da rigidez matinal e duração da rigidez matinal. O escore varia de 0 (sem atividade da doença) a 10 (doença muito ativa). Um escore de 4 é normalmente utilizado para definir doença ativa. Modificações de no mínimo 1,1 a 2 pontos no escore BASDAI são consideradas clinicamente significativas. De maneira geral, a resposta ao tratamento de espondiloartrite axial ocorre quando há redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos no BASDAI (BASDAI 50) num período mínimo de 12 semanas. Os pressupostos utilizados para a estimativa dos efeitos das intervenções são os mesmos descritos para ASAS 40. Para esse desfecho o modelo com o melhor ajuste (menor DIC) foi o de efeitos fixos assumindo-se efeitos de todos os biológicos intercambiáveis.

De acordo com modelo em que se assumem os efeitos de todos os tratamentos independentes a utilização de placebo foi associada a uma menor probabilidade de se atingir BASDAI 50 em relação a secuquinumabe (RR 0,57 (Icr 95% 0,41 a 0,77)). **Em comparações entre medicamentos biológicos anti-TNF e secuquinumabe não houve diferença estatística na probabilidade de se atingir BASDAI 50 para nenhuma das comparações (adalimumabe RR 1,46 (Icr 95% 0,82 a 2,34); certolizumabe RR 1,6 (Icr 95% 0,93 a 2,56); etanercepte RR 1,1 (Icr 95% 0,66 a 1,71) e golimumabe RR 1,36 (Icr 95% 0,82 a 2,1)).**

Esses resultados são semelhantes para os outros dois modelos. Para o modelo de efeitos intercambiáveis entre tratamentos: placebo RR 0,52 (Icr 95% 0,4 a 0,69); adalimumabe RR 1,18 (Icr 95% 0,86 a 1,82); certolizumabe RR 1,22 (Icr 95% 0,89 a 1,94); RR etanercepte 1,06 (Icr 95% 0,76 a 1,48) e RR golimumabe 1,15 (Icr 95% 0,85 a 1,72). Para o modelo de efeitos entre anti-TNF intercambiáveis: RR placebo 0,58 (Icr 95% 0,43 a 0,79); RR adalimumabe 1,41 (Icr 95% 0,9 a 2,13); RR certolizumabe 1,46 (Icr 95% 0,94 a 2,25); RR etanercepte 1,25 (Icr 95% 0,79 a 1,85) e RR golimumabe 1,37 (Icr 95% 0,9 a 2,03).

O ranqueamento dos tratamentos avaliados foi apresentado na forma de gráficos, mas sem os valores numéricos correspondentes o que dificultou a interpretação. De maneira geral foi possível identificar com maior clareza somente o tratamento com a maior probabilidade de ser o melhor para o desfecho BASDAI 50 que foi certolizumabe pegol.

Em análise de sensibilidade as estimativas de efeito para a comparação entre medicamentos biológicos e placebo utilizando-se modelos de efeitos randômicos com prioris pouco informativas assumindo-se efeitos independentes entre as intervenções são imprecisas e sem significância estatística, diferentemente das estimativas obtidas por meio do modelo de efeitos fixos. O ajuste para o modelo de efeitos randômicos foi pouco melhor que o de fixos (DIC fixo 67,58 > DIC

randômico 67,74) sugerindo heterogeneidade. As estimativas de efeitos para a comparação entre medicamentos biológicos e placebo utilizando-se modelos de efeitos randômicos com prioris informativas assumindo-se efeitos independentes entre as intervenções são se mantêm imprecisas e, ainda, sem significância estatística para etanercepte e secuquinumabe (prior segundo modelo de Turner, melhor ajuste, menor DIC) ou mais precisas e similares às apresentadas no cenário base (prior segundo modelo de Turner truncado).

Outras análises de sensibilidade utilizando-se as estimativas de efeito para tratamento com secuquinumabe na 12ª semana e a excluindo-se o estudo de Haibel e colaboradores (2008)⁽¹⁷⁾ não modificaram os resultados de forma significativa.

O demandante também apresentou os resultados da modelagem conjunta dos desfechos BASDAI 50, BASDAI e BASFI. Os pressupostos e métodos estatísticos utilizados seguem a metodologia proposta por Corbett e colaboradores (2016)⁽²⁹⁾. O objetivo é possibilitar a integração de mais informações à rede em contextos em que nem todos os desfechos de interesse são relatados no conjunto de estudos recuperados na revisão da literatura e a exclusão desses estudos poderia inserir viés de publicação na metanálise em rede. Segundo o grupo de Corbett, o desfecho BASDAI 50 não foi relatado em uma parcela dos estudos recuperados na revisão da literatura e, por isso, desenvolveu metodologia para correlacionar a variável contínua BASDAI com a categórica BASDAI 50 e essas, por sua vez, à BASFI, evitando a exclusão de número substantivo de estudos. Entretanto, é importante ressaltar que a validade dos pressupostos utilizados pelo grupo de Corbett, assim como postulam os autores, não pôde ser estabelecida de forma definitiva e que, as estimativas de efeito obtidas por meio dos modelos ajustados não foram estatisticamente diferentes das obtidas pela análise dos desfechos de forma independente.

Na metanálise apresentada pelo demandante a rede para o desfecho BASDAI 50 é composta por número pouco menor de estudos que as redes para outros desfechos e por isso subentende-se que o objetivo da análise conjunta foi agregar mais informações à rede para o desfecho BASDAI 50. Pela análise dos estudos primários observa-se que os desfechos BASDAI e BASFI foram relatados em todos os estudos incluídos na rede (**ANEXO 4**) e o desfecho BASDAI 50 não foi relatado no estudo de Deodhar e colaboradores (2019)⁽²¹⁾.

Os resultados do modelo ajustado para desfechos conjuntos foram apresentados somente para as comparações entre intervenções e placebo, considerando-se que o melhor ajuste ocorreu para o modelo em que se consideram todos os biológicos intercambiáveis (**Figura 5-B - superior**). De maneira geral, em relação à análise conduzida com as variáveis independentes (**Figura 5-inferior**), as estimativas de efeito pontuais assumiram valores de maior magnitude e os intervalos de credibilidade, maiores amplitudes, resultando em maior imprecisão para esses desfechos. Houve também alteração no posicionamento entre os três primeiros medicamentos biológicos relacionados às maiores medidas de efeito pontual em relação ao placebo. Considerando os modelos em que se assumem todos os tratamentos biológicos independentes e todos os tratamentos anti-TNFs intercambiáveis (**Figura 5 –A e Figura 5-C**) há mudanças drásticas em relação à análise com desfechos independentes.

Importante ressaltar que o demandante considerou que o modelo com o melhor ajuste e, portanto, utilizado como preferível para utilização, inclusive no estudo de custo-efetividade, foi aquele de efeitos fixos em que se modelaram os três desfechos conjuntos e em que se assumiu intercambiabilidade entre todos os biológicos.

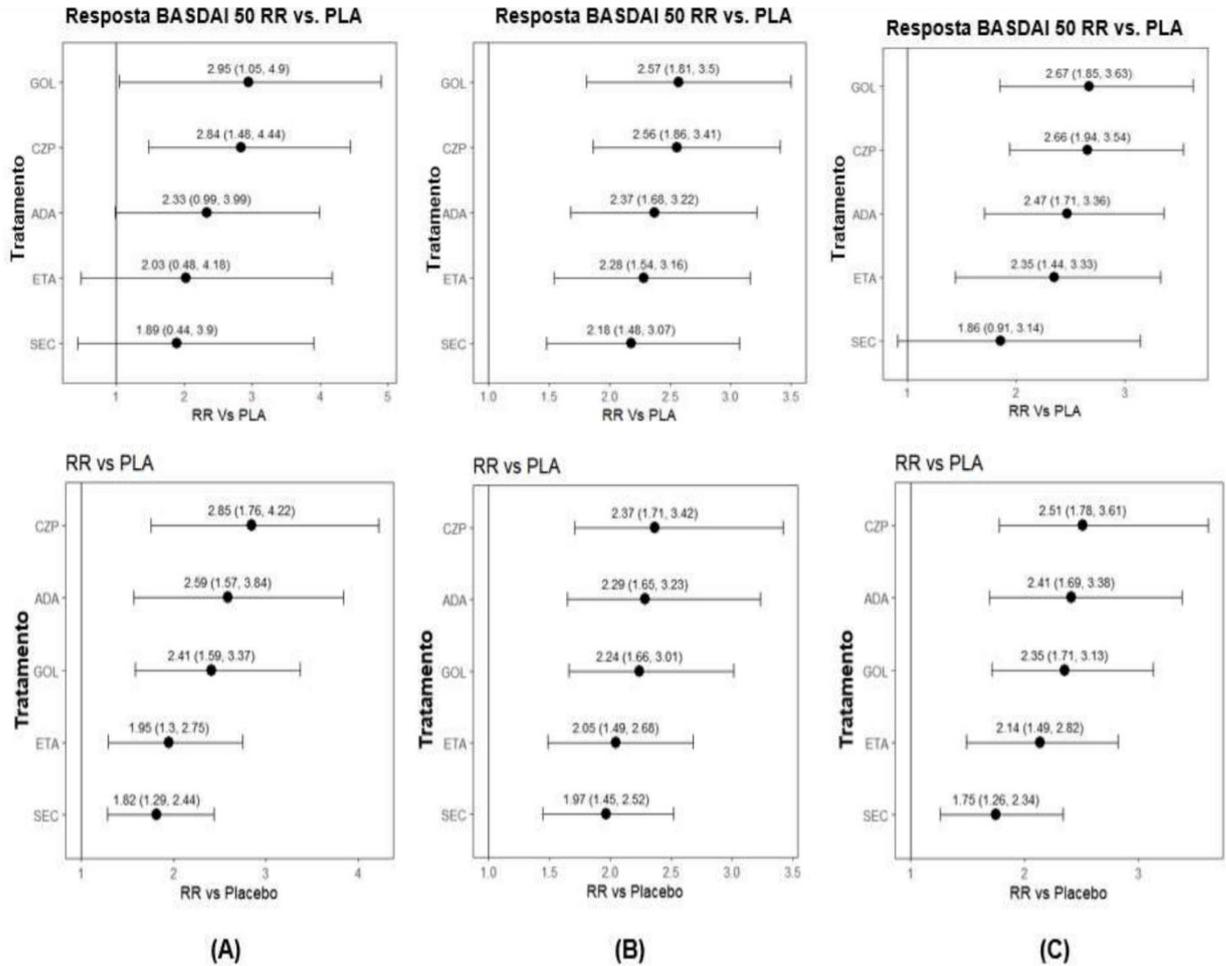


Figura 5 - Estimativas de risco relativo (pontuais e intervalos de credibilidade) entre medicamentos biológicos e placebo para o desfecho BASDAI 50 pelo modelo ajustado (desfechos BASDAI50, BASDAI e BASFI em conjunto) na figura superior e estimado de forma independente na figura inferior. (A) todos os tratamentos biológicos independentes (B) todos os tratamentos biológicos intercambiáveis (C) todos os tratamentos Anti-TNFs intercambiáveis.

Desfecho 3 - modificação de escore de atividade da doença nas semanas 12 a 16 em relação à linha de base (BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index)

Os pressupostos utilizados para a estimativa dos efeitos das intervenções são os mesmos descritos para os outros desfechos apresentados anteriormente. Para esse desfecho o modelo com o melhor ajuste (menor DIC) foi o de efeitos fixos assumindo-se efeitos de todos os biológicos independentes. As medidas de efeito são as diferenças nas médias das variações do escore BASDAI em relação à linha de base entre as intervenções comparadas.

De acordo com modelo em que se assumem os efeitos de todos os tratamentos independentes a utilização de placebo foi associada a uma probabilidade de menor diminuição do escore BASDAI em relação a secuquinumabe (Dif.Med. -0,91 (Icr 95% -1,45 a -0,37)). Tratamento com etanercepte não foi estatisticamente diferente de tratamento com placebo (Dif.Med.-0,7 (Icr 95%-1,53 a +0,13)). Tratamentos com os medicamentos certolizumabe e golimumabe foram associados a uma probabilidade de maior diminuição do escore BASDAI em relação a secuquinumabe (certolizumabe Dif. Med. 0,95 (Icr 95% 0,26 a 1,64) e golimumabe Dif. Med. 1,27 (Icr 95% 0,33 a 2,21)). Não houve diferença estatística nas estimativas de efeito relativo obtidas para tratamentos entre adalimumabe e secuquinumabe e etanercepte e secuquinumabe (adalimumabe Dif. Med. 0,26 (Icr 95% -0,6 a +1,12) e etanercepte Dif. Med.-0,21 (Icr 95% -1,2 a +0,78)).

Os resultados para o modelo em que todos os biológicos são considerados intercambiáveis não foram apresentados de forma adequada e não serão reproduzidos aqui. Os resultados em que se consideram os anti-TNF intercambiáveis são bastante semelhantes aos apresentados para o primeiro modelo.

O ranqueamento dos tratamentos avaliados foi apresentado na forma de gráficos, mas sem os valores numéricos correspondentes o que dificultou a interpretação. De maneira geral foi possível identificar com maior clareza somente o tratamento com a maior probabilidade de ser o melhor para o desfecho BASDAI que foi golimumabe.

Os resultados das análises de sensibilidade foram semelhantes aos obtidos na análise do desfecho ASAS 40. O ajuste para modelo fixo foi melhor que o ajuste para o modelo randômico assumindo-se independência entre os tratamentos (DIC fixo 13,82 < DIC randômico 15,6).

Os resultados do ajuste do modelo considerando os desfechos BASDAI, BSDAI 50 e BASFI em conjunto para as comparações entre biológicos e placebo, assim como relatado para o desfecho BASDAI 50, também alteram as estimativas pontuais e os intervalos de credibilidade da mesma forma descrita anteriormente (aumento da magnitude das estimativas pontuais e dos intervalos de credibilidade), resultando em resultados mais imprecisos. O modelo com o melhor ajuste foi aquele em que se assumiram os efeitos dos biológicos intercambiáveis. Houve também alteração no posicionamento entre os medicamentos biológicos em relação às estimativas de efeito pontuais.

Desfecho 4 - modificação em escore de capacidade funcional nas semanas 12 a 16 em relação à linha de base (BASFI - *Bath ankylosing spondylitis functional index*)

BASFI inclui 10 questões; 8 das quais se referem a aspectos de funcionalidade anatômica e 2 se referem à habilidade de lidar com atividades diárias. O escore total varia entre 0 e 10, mas pode ser expresso em diferentes escalas. Diminuições maior ou iguais a 7 pontos na escala visual (EVA) ou de 17,5% são consideradas clinicamente significativas. Na escala numérica propõe-se que uma diminuição de no mínimo 0,6 é considerada clinicamente significativa. As medidas de efeito são as diferenças nas médias das variações dos valores do escore BASFI entre a linha de base e as semanas 12 ou 16 para duas intervenções comparadas. Para esse desfecho o modelo com o melhor ajuste (menor DIC) foi o de efeitos fixos assumindo-se efeitos de todos os biológicos intercambiáveis.

Assumindo efeitos intercambiáveis entre todos os biológicos foram obtidos resultados muito semelhantes aos descritos para o escore BASDAI, com exceção da comparação entre etanercepte e placebo, que para a variação do escore BASFI favorece o tratamento com etanercepte com diferença estatisticamente significativa. Dessa forma, a utilização de placebo foi associada a uma probabilidade de menor diminuição do escore BASFI em relação a secuquinumabe (Dif.Med. -0,85 (Icr 95% -1,36 a -0,36). Tratamentos com os medicamentos certolizumabe e golimumabe foram associados a uma probabilidade de maior diminuição do escore BASFI em relação a secuquinumabe (certolizumabe Dif. Med. 0,85 (Icr 95% 0,21 a 1,51) e golimumabe Dif. Med. 0,88 (Icr 95% 0,05 a 1,74). Não houve diferença estatística nas estimativas de efeito relativo obtidas para tratamentos entre adalimumabe e secuquinumabe e etanercepte e secuquinumabe (adalimumabe Dif. Med. -0,02 (Icr 95% -0,74 a +0,71) e etanercepte Dif. Med. -0,15 (Icr 95% -0,87 a +0,55)). Os efeitos para os outros modelos foram bastante semelhantes sem alterações marcantes.

O ranqueamento dos tratamentos avaliados foi apresentado na forma de gráficos, mas sem os valores numéricos correspondentes o que dificultou a interpretação. De maneira geral foi possível identificar com maior clareza somente o tratamento com a maior probabilidade de ser o melhor para o desfecho BASFI que foi golimumabe.

Em análise de sensibilidade as estimativas de efeito para a comparação entre medicamentos biológicos e placebo utilizando-se modelos de efeitos randômicos com prioris pouco informativas assumindo-se efeitos independentes entre as intervenções são imprecisas e sem significância estatística, diferentemente das estimativas obtidas por meio do modelo de efeitos fixos. O ajuste para o modelo de efeitos randômicos foi pouco melhor que o de fixos (DIC fixo 13,58 > DIC randômico 13,46) sugerindo heterogeneidade. As estimativas de efeitos para a comparação entre medicamentos biológicos e placebo utilizando-se modelos de efeitos randômicos com prioris informativas assumindo-se efeitos independentes entre as intervenções são se mantêm imprecisas e, ainda, sem significância estatística para adalimumabe, etanercepte e secuquinumabe (prior segundo modelo de Turner, melhor ajuste, menor DIC) ou mais precisas e mais similares às apresentadas no cenário base (prior segundo modelo de Turner truncado).

Os resultados das outras análises de sensibilidade foram semelhantes aos obtidos na análise do desfecho ASAS 40.

Os resultados do ajuste do modelo considerando os desfechos BASDAI, BSDAI 50 e BASFI em conjunto para as comparações entre biológicos e placebo, assim como relatado para o desfecho BASDAI 50, também alteram as estimativas pontuais e os intervalos de credibilidade da mesma forma (aumento da magnitude das estimativas pontuais e dos intervalos de credibilidade), resultando em resultados mais imprecisos.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

O demandante não incluiu desfechos indesejáveis na metanálise em rede. Dessa forma os principais eventos adversos relacionados ou não ao uso dos medicamentos relatados nos estudos incluídos na metanálise em rede foram extraídos para o período randomizado, curto prazo, e apresentados de forma descritiva. Como já mencionado, todos os estudos são controlados por placebo. Quando disponíveis foram extraídas também informações sobre a descontinuação dos participantes dos estudos em função de eventos adversos relacionados aos medicamentos. Como a busca na literatura

médica não foi focada na avaliação de eventos adversos, não foram incluídos estudos observacionais com tempo de seguimento mais extenso, que também seriam adequados para avaliar esses desfechos.

Desfecho 1 – eventos adversos em curto prazo – 12 a 16 semanas.

A apresentação dos eventos adversos foi bastante heterogênea entre os estudos avaliados, de forma que em alguns deles, os eventos foram descritos detalhadamente e em outros de forma agregada. A ocorrência de quaisquer eventos adversos ou eventos adversos sérios foi balanceada entre os grupos que receberam os medicamentos biológicos e placebo. De forma agregada, o número de casos de infecções e infecções graves foi pouco maior entre os tratados com biológicos em relação a placebo. O número casos de infecções do sistema respiratório foi maior entre indivíduos que fizeram uso de medicamentos biológicos, assim como a incidência de nasofaringite. Da mesma forma observaram-se mais ocorrências de infecções na pele e tecidos subcutâneos entre usuários de biológicos. Problemas hepáticos e biliares foram mais frequentes entre os grupos que receberam biológicos. Nesses grupos observou-se também maior incidência de cefaleia, náuseas, problemas gastrintestinais e diarreia. Dois casos de neoplasia foram registrados em um estudo com um anti-TNF. A descontinuação em função de eventos adversos foi relatada em poucos estudos e foi balanceada entre os grupos intervenção e placebo.

6.3 Eficácia e segurança de secuquinumabe em indivíduos com espondiloartrite axial radiográfica ou espondilite anquilosante⁽⁹⁾

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de secuquinumabe para tratamento espondilite anquilosante se baseia em revisões sistemáticas de estudos controlados randomizados, entre as quais uma de boa qualidade metodológica, e em estudos controlados randomizados contra placebo com baixo risco de viés. De forma complementar foram avaliados estudos de comparação indireta entre medicamentos biológicos, metanálises em rede e estudos observacionais. Pode-se afirmar, com alto grau de confiança, que tratamentos por 16 semanas com secuquinumabe 150 mg por via subcutânea sem dose de ataque (esquema aprovado no Brasil) em grupo misto de adultos falhos a AINE ou a um curso de tratamento com agente biológico anti-TNF com espondilite anquilosante ativa (critérios de Nova Iorque) é mais eficaz, com diferença estatística, que placebo em relação à proporção de pacientes que respondem ao tratamento segundo os critérios ASAS20, ASAS40 e ASAS 5/6, mas não para a proporção de indivíduos que atingem remissão parcial da doença (ASAS remissão parcial). Somente atingem remissão parcial indivíduos que recebem doses de ataque tanto para esquemas de administração de doses de 150 mg ou 300 mg. Com menor grau de confiança afirma-se que as magnitudes dos efeitos nesses desfechos se mantêm por até quatro anos de tratamento com doses de 150 mg por

via subcutânea. É alto o grau de confiança em que tratamentos por via subcutânea com secuquinumabe 150 mg sem doses de ataque por 16 semanas sejam mais eficazes que placebo, com diferença estatística, na diminuição da atividade da doença (escore BASDAI) cuja magnitude atinge relevância clínica. Da mesma forma e com o mesmo grau de certeza, esse esquema de tratamento é mais eficaz quando se avaliam melhoras na capacidade funcional (BASFI) e qualidade de vida. Além disso, indica-se, com menor grau de confiança, que secuquinumabe tem efeitos benéficos no aumento da densidade mineral óssea, diminuição de sinais objetivos de inflamação como demonstradas em exame de imagem por ressonância magnética e na manutenção da inatividade da doença após 16 semanas de tratamento (escore ASDAS). É incerto o efeito do medicamento na progressão radiográfica da doença, em função do curto período de seguimento e do delineamento dos estudos em que se avaliam esses desfechos. É possível que esses efeitos sejam semelhantes entre subgrupos falhos de AINE e que nunca haviam se tratado com biológicos e subgrupos falhos de um tratamento com biológico, mas a hipótese deve ser confirmada em estudo controlado randomizado. Em relação à segurança destacam-se as exacerbações de colite ulcerativa e doença de Crohn em indivíduos tratados com secuquinumabe, que não tem indicação para tratamento de doenças inflamatórias intestinais crônicas. Em relação aos medicamentos biológicos anti-TNF é alta a confiança de que são mais eficazes que placebo em tratamentos que variam entre 12 e 24 semanas, com diferença estatisticamente significativa, em adultos com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque) e adultos com espondiloartrite axial não radiográfica (critérios ASAS) em relação à proporção de pacientes que respondem ao tratamento segundo os critérios ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 e em relação a pacientes que atingem remissão da doença (ASAS remissão parcial). As proporções de indivíduos que atingem esses critérios são semelhantes, em magnitude, às observadas nos estudos com secuquinumabe. Em relação aos outros escores, é alta a confiança de que tratamentos com anti-TNF por 12 a 24 semanas proporcionem melhoras clinicamente significativas e estatisticamente diferentes das observadas para placebo nos escores ASDAS, BASDAI e BASFI para adultos com espondiloartrite axial não radiográfica e com espondilite anquilosante. Aponta-se, com baixa confiança, que tratamentos com biológicos anti-TNF diminuem ou revertem o dano estrutural em indivíduos com espondilite anquilosante em tratamento por mais de seis anos. Evidências em relação às condutas nos casos de falha terapêutica a AINE ou a biológicos são escassas, mas, de maneira geral, recomenda-se, por meio de consensos de Sociedades Médicas, que após falha terapêutica a AINE institua-se tratamento com biológico anti-TNF. Nas cinco metanálises em rede avaliadas os resultados apontam, em quatro delas, para maiores probabilidades de se atingirem os critérios ASAS20, ASAS 40 e diminuições em BASDAI com tratamentos com infliximabe 5 mg. Em uma delas não se demonstra diferença entre anti-TNF e anti-IL-17 quando se avaliam ASAS20 e ASAS40. Nos três estudos de comparação indireta entre dois medicamentos, secuquinumabe se demonstrou a melhor opção em um deles, quando comparado a adalimumabe, em um segundo, não apresentou diferenças entre adalimumabe e secuquinumabe e no terceiro não se identificaram diferenças entre adalimumabe e golimumabe.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O espectro de doenças que compõem a espondiloartrite axial se caracterizam por inflamação crônica das articulações sacroilíaca, da coluna vertebral e intercostais que pode estar associada a alterações estruturais ósseas. Essas características fisiopatológicas se traduzem em sintomas clínicos graves como dor crônica na coluna vertebral e no quadril, dor e inchaço de articulações periféricas e tendões, rigidez da pelve e da coluna lombar, perturbações do sono, fadiga e dificuldade respiratória que estão associadas à incapacidade funcional, diminuição da capacidade laboral e da qualidade de vida relacionada à saúde física e mental. Em longo prazo as alterações estruturais ósseas podem causar perda significativa da motilidade e deformidades permanentes nos ossos.

Em adultos com espondiloartrite axial ativa e que apresentaram falha terapêutica a tratamento adequado com anti-inflamatórios não esteroidais, a utilização em curto prazo (12 a 16 semanas) de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (anti-TNF e secuquinumabe) resultam em 40% de melhora estatisticamente significativa em relação a placebo em escore que considera avaliação global do paciente, dor em coluna, função e rigidez matinal. Mais pacientes que fizeram uso desses biológicos em relação a placebo apresentaram diminuição importante da atividade da doença e normalização da capacidade funcional. É provável que esses efeitos se mantenham em longo prazo em parte dos indivíduos tratados. Os eventos adversos mais comuns relacionados à utilização em curto prazo são as infecções, marcadamente as respiratórias e da pele, que são tratáveis. Outros eventos mais graves como neoplasias são raros.

No que diz respeito ao efeito de secuquinumabe em relação aos anti-TNFs em adultos com espondilite anquilosante em curto prazo, os resultados das metanálises em rede avaliadas no relatório nº484/2019 apontam para uma maior probabilidade de infliximabe ser o melhor tratamento. Tratamentos com anti-TNFs foram relacionados a maiores chances de se atingir remissão parcial da doença (ASAS remissão parcial) e doença inativa (ASDAS – doença inativa) em relação à placebo com diferença estatística em adultos com falha terapêutica à AINEs, o que não ocorreu com secuquinumabe em relação à placebo, nas posologias aprovadas no Brasil.

Em relação aos resultados apresentados na metanálise em rede nesse relatório, em indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica, identificou-se que as populações dos estudos que foram incluídos na metanálise não são similares, principalmente quanto aos níveis de proteína C reativa na linha de base, que é um fator de confundimento. Além disso identificou-se heterogeneidade para alguns dos desfechos avaliados. Dessa forma, é questionável a validade interna da metanálise e os resultados, que posicionam golimumabe e certolizumabe como os tratamentos com maiores probabilidades de serem os melhores, provavelmente refletem os níveis mais elevados de proteína C reativa dos participantes na linha de base e não o real efeito relativo desses tratamentos. Um aspecto que não ficou claro é que ainda que tenham se incluído indivíduos com níveis altos de proteína C reativa no estudo com secuquinumabe, o medicamento se posicionou entre os menos efetivos na metanálise em rede.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou um estudo de custo-efetividade considerando que, de acordo com os resultados da metanálise em rede (modelo de efeitos fixos, modelagem dos desfechos em conjunto, assumindo-se intercambialidade entre todos os biológicos) para os desfechos BASDAI, BASDAI 50 E BASFI, as estimativas de efeito para tratamentos com secuquinumabe, adalimumabe e etanercepte seriam semelhantes, mas mais desfavoráveis em relação a tratamentos com certolizumabe e golimumabe.

O estudo foi realizado na perspectiva do Sistema Único de Saúde considerando-se população composta por pacientes adultos (≥ 18 anos) que preenchem os Critérios de Classificação ASAS (2009) para nr-axSpA, com sinais objetivos de inflamação (sacroilíte na ressonância magnética e/ou proteína C reativa (PCR) alta), cuja doença respondeu inadequadamente ou que são intolerantes a AINEs. Considerou-se que a população nunca havia utilizado medicamentos biológicos para o tratamento da doença. A idade média de entrada na simulação foi de 39 anos e 46,10% da população era composta por indivíduos do sexo masculino.

Foram comparados em simulação de coorte por modelo de decisão os custos e a efetividade, expressa como anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), relativos à utilização de medicamentos biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, secuquinumabe) ou tratamento convencional, de acordo com os regimes posológicos previstos em bula, na referida população por toda a vida dos pacientes.

A simulação foi realizada em modelo que consiste em árvore de decisão acoplada a cadeias de Markov (**Figura 6**). A estrutura representa uma simulação de tratamento em apenas uma etapa, de forma que indivíduos que não obtêm resposta ao primeiro biológico após o período de indução ou durante a fase de manutenção passam a receber tratamento convencional e não um segundo biológico.

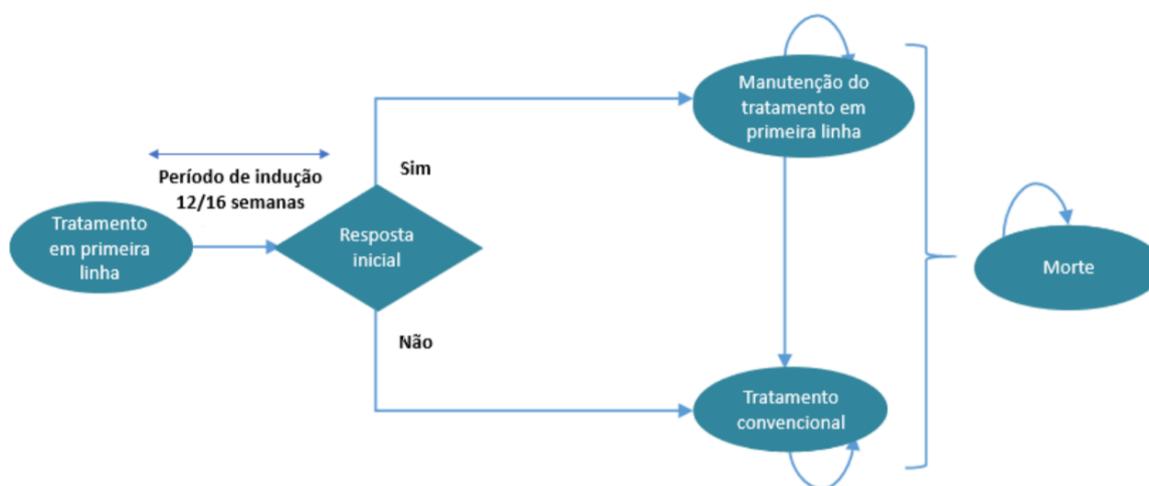


Figura 6 - Representação gráfica do modelo apresentado pelo demandante. Fonte: processo nº 25000.181696/2020-49.

A árvore de decisão representa o período entre o início do tratamento e a avaliação de resposta inicial a esse tratamento (fase de indução), o que é compatível com a conduta preconizada no Protocolo do Ministério da Saúde para o tratamento da doença. Entretanto, segundo o Protocolo, para os indivíduos que não respondem ao tratamento inicial não se preconiza a instituição de tratamento convencional, mas a utilização de um outro medicamento biológico. Ainda que nesse modelo se assuma que todos os medicamentos biológicos são intercambiáveis, não considerar a transição, após falha, para um segundo medicamento biológico, implica simplificação que pode ter impacto nos custos estimados pelo modelo.

No modelo de Markov se consideraram três estados de saúde, o tratamento de manutenção, o tratamento convencional e a morte. Indivíduos que atingem a resposta no período inicial entram no tratamento de manutenção e podem permanecer nesse estado ou fazer a transição para o tratamento convencional. Os indivíduos que não respondem ao tratamento inicial seguem para o tratamento convencional. Pode-se seguir para o estado “morte” a qualquer momento durante a simulação. Foram utilizados ciclos de três meses, o que é compatível com o período de reavaliação preconizado no Protocolo de tratamento da doença.

A medida de efeito utilizada para avaliar a resposta inicial ao tratamento após a fase de indução foi o escore BASDAI 50 na semana 12 (nesse estudo semanas 12 e 16), da forma como está preconizado em Protocolo de tratamento da doença. Os pacientes que respondem ao tratamento com biológicos (atingem BASDAI 50) experimentam uma melhoria em relação à linha de base, que depende do tratamento utilizado, no BASDAI e BASFI durante as primeiras 12 semanas (**mudança em curto prazo**). No modelo de Markov, após as primeiras 12 semanas, o BASDAI permanece constante ao longo da terapia biológica (manutenção), enquanto o BASFI progride, mas a um ritmo mais lento para os respondentes que continuam com a terapia biológica em comparação com os que interrompem a terapia biológica e entram no tratamento convencional. Os não-respondentes também experimentam uma melhora dependente do tratamento, mas a mudança na pontuação do BASDAI e BASFI é menor do que a dos respondentes. Além disso, estas melhorias só se aplicam até a avaliação da resposta, momento em que se assume que os pacientes mudam para o tratamento convencional.

A progressão constante do BASFI **em longo prazo** foi estimada em função da variação do escore mSASSS (do inglês *Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*), por meio do qual se quantifica as alterações estruturais na coluna vertebral causadas pela espondilite anquilosante. A variação no escore mSASSS foi considerada a mesma para secuquinumabe e outros biológicos. Entretanto, como se trata na simulação de população com espondilite axial não-radiográfica, parte dos indivíduos não apresentará alterações estruturais demonstradas por radiografia como ocorre com os diagnosticados com espondilite anquilosante. O demandante não apresentou considerações a esse respeito.

As estimativas para os valores de BASDAI 50 na semana 12, ou seja, a porcentagem de indivíduos que atingem esse escore, foram extraídos da metanálise em rede para cada tratamento considerando o modelo “antiTNF_exchangeable_joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb”. Entretanto, o demandante considerou o modelo de análise conjunta (joint_correlated_BASDAI50_BASDAIcfb_BASFIcfb) aquele com o melhor ajuste e, portanto,

preferível para representar os resultados da metanálise em rede. Dessa forma não fica clara a escolha de dados provenientes de outro modelo para compor o estudo de custo-efetividade.

Os valores de linha de base de BASDAI e BASFI foram representados como uma média dos valores **para respondedores e não respondedores**. Estes dados são calculados para todos os tratamentos a partir da extrapolação das médias ponderadas para secuquimumabe e placebo provenientes do estudo PREVENT⁽¹⁸⁾.

As variações em BASDAI e BASFI em curto prazo (12ª semana) condicionadas aos valores desses escores na linha de base para respondedores e não respondedores foram as extraídas dos estudos primários para secuquimumabe e adalimumabe (segundo relatório do demandante) e extrapoladas para toda a coorte a partir do cálculo da taxa de variação média em relação à linha de base entre os respondedores versus os não respondedores, uma vez que não estavam disponíveis nos estudos com outros medicamentos.

Há dois eventos adversos considerados no modelo: infecção séria (que inclui tuberculose e outras infecções) e câncer de pele não-melanoma que são modelados como eventos. Somente os custos, e não os decréscimos em utilidades, são aplicados para esses eventos adversos. As probabilidades de ocorrência de eventos adversos foram extraídas dos estudos primários originais incluídos na metanálise em rede.

Estimou-se que a taxa de descontinuação de tratamento seria de 6% por ano (primeiro ano e anos subsequentes) para todos os medicamentos, com base na estimativa do modelo York⁽²⁹⁾.

Os cálculos da medida de efetividade, anos de vida ajustados pela qualidade, se basearam na taxa de mortalidade por sexo ajustada para indivíduos com espondilite anquilosante segundo modelo de Corbett e colaboradores (2016)⁽²⁹⁾. As utilidades foram correlacionadas aos valores de BASDAI e BASFI por meio de modelo de regressão. A fonte utilizada para extrair os valores de utilidade utilizados no modelo de regressão foi o estudo PREVENT⁽¹⁸⁾.

Os custos incluídos no modelo foram os da aquisição de medicamentos, do acompanhamento médico, de atividade da doença e de eventos adversos.

Os custos com medicamentos foram calculados pela multiplicação entre o número de doses necessárias nas fases de indução e manutenção e os valores unitários de cada medicamento extraídos de registros de compras governamentais em nível federal (**Figura 7**).

Tratamento biológico	Dose	Custo unitário de aquisição	Fonte
Secuquimumabe	150 mg	R\$ 612,00	Preço ofertado
Certolizumabe pegol	200 mg	R\$ 453,00	DOU 17/08/2020
Etanercepte	50 mg	R\$ 279,02	DOU 19/03/2020
Adalimumabe	40 mg	R\$ 439,87	DOU 06/07/2020
Golimumabe	50 mg	R\$ 1.142,70	DOU 23/09/2020

Figura 7 - Valores unitários dos medicamentos utilizados pelo demandante. Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49

A Secretaria Executiva da Conitec realizou buscas em bases de dados de registro de compras federais e estaduais em 22/02/2021 e, com exceção do valor de compra de etanercepte, todos os outros estão de acordo com o menor valor encontrado. O registro de compra com menor valor unitário para etanercepte 50 mg foi de R\$ 262,26, enquanto o utilizado pelo demandante foi de R\$ 279,02.

Os custos de acompanhamento médico são os relativos às consultas e exames indicados no Protocolo de tratamento da doença do Ministério da Saúde. A frequência com que são realizados seguem o que se preconiza no Protocolo e os valores atribuídos estão de acordo com a perspectiva adotada pelo demandante no estudo (Sistema Único de Saúde).

Os custos de atividade da doença estão superestimados uma vez que se consideram exames como os diagnósticos para hepatites B e C e tomografia computadorizada. De acordo com o Protocolo não se preconiza a repetição dos exames diagnósticos para hepatites e nem a utilização de tomografia computadorizada em indivíduos com doença ativa. Outros exames bioquímicos já foram incluídos nos custos com acompanhamento médico e, portanto, duplamente considerados.

Os custos com eventos adversos foram extraídos do DATASUS e expressos como custo por evento, da seguinte forma, tuberculose R\$ 1.024,46; outras infecções sérias R\$ 1.488,29 e câncer de pele não melanoma R\$ 1.372,34.

Foram conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística. Na análise determinística foram avaliados os impactos da variação de parâmetros ($\pm 20\%$) do modelo nos resultados da análise expressos pelos benefícios monetários líquidos incrementais (*Net Monetary Benefit*), calculado de acordo com a seguinte fórmula: $(benefício\ incremental \times limiar\ de\ disposição\ a\ pagar) - custo\ incremental$. O limiar de disposição a pagar utilizado foi o de R\$ 34.533,00 por QALY, que representa o PIB per capita de 2019. Na análise de sensibilidade probabilística, para estimar a incerteza em torno dos resultados, foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo variando os parâmetros do modelo simultaneamente.

No Quadro 3 apresentam-se as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

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

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado, considerando os resultados da metanálise em rede apresentados pelo demandante, segundo os quais há diferenças estatisticamente significativas nas estimativas de efeito entre as tecnologias avaliadas, em relação aos desfechos BASDAI 50, BASDAI e BASFI.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Secuquinumabe X adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe.	Adequado. Representa o conjunto de tecnologias utilizadas no SUS para o tratamento da doença.
População em estudo e Subgrupos	Adultos, com espondiloartrite axial não-radiográfica ativa (de acordo com escore BASDAI) e não responsiva a AINEs. Indivíduos não foram tratados	Adequado. Representa os critérios de elegibilidade constantes no Protocolo de tratamento da doença do Ministério da Saúde para que se institua o tratamento

	com medicamentos modificadores do curso da doença biológicos anteriormente.	com medicamentos modificadores do curso da doença biológicos.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade, BASDAI 50, BASDAI e BASFI	Adequados. Trata-se de doença crônica que causa dor, fadiga, dificuldades de mobilidade e de realização de atividades cotidianas pessoais e laborais, com alto impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos.
Horizonte temporal	Por toda a vida	Adequado. Trata-se de doença crônica
Taxa de desconto	5% ao ano no caso base para custos e efetividade	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequada
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado. Trata-se de doença crônica que causa dor, fadiga, dificuldades de mobilidade e de realização de atividades cotidianas pessoais e laborais, com alto impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	As utilidades foram extraídas do estudo PREVENT em que se avaliou secuquinumabe em relação a placebo (instrumento <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life - ASQoL</i>). As utilidades foram correlacionadas aos valores de BASDAI e BASFI por meio de regressão. Dessa forma nesse modelo as variações nos escores BASDAI e BASFI estão associadas a variações nas utilidades.	Incerto. Em planilhas apresentadas em excel o demandante cita como fonte: <i>PREVENT: A linear mixed model was used to fit EQ-5D utility score as a response variable and BASDAI and BASFI scores as predictors</i> . Não fica claro qual foi o instrumento utilizado para captar as utilidades (ASQoL ou EQ-5D).
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Os custos incluídos no modelo foram os da aquisição de medicamentos, do acompanhamento médico, de atividade da doença e de eventos adversos.	Inadequado. Os recursos selecionados para utilização no período de atividade da doença não representam a conduta preconizada em Protocolo e superestimam os custos.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Árvore de decisão acoplada a cadeias de Markov.	Adequado.
Pressupostos do modelo	Considera que após período de 3 meses de tratamento indivíduos que atingem o escore BASDAI 50 seguem para tratamento de manutenção, mas aqueles que não atingem ou apresentam falha durante a fase de manutenção são tratados com tratamento convencional. Considera o escore mSASSS como determinante para a variação do escore BASFI em longo prazo.	Inadequado. De acordo com Protocolo, indivíduos que não atingem resposta após tratamento em primeira etapa seguem para tratamento com um segundo biológico e não tratamento convencional. Em relação ao escore mSASSS, não se considera que parte da população com espondilite axial não-radiográfica não apresentará evolução para alterações radiográfica como ocorre na espondilite anquilosante.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Apresenta análises de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

As estimativas obtidas no cenário base posicionam secuquinumabe como o tratamento biológico menos efetivo e com o menor custo (**Figura 8**). Os tratamentos mais efetivos foram golimumabe e certolizumabe pegol. Os custos incrementais por ano de vida ajustados pela qualidade variaram entre 40 e 82 mil reais quando se comparam tratamentos com biológicos anti-TNF e secuquinumabe.

Tratamento	Custo	QALY	Custo Incremental	QALY Incremental	Custo/QALY
SEC	R\$ 40.060,98	7,10	-	-	-
CER	R\$ 62.144,37	7,64	-R\$ 22.083,39	-0,54	R\$ 40.859,51
ETN	R\$ 69.472,83	7,46	-R\$ 29.411,85	-0,36	R\$ 82.068,36
ADA	R\$ 57.031,62	7,52	-R\$ 16.970,64	-0,42	R\$ 40.598,72
GOL	R\$ 72.407,95	7,65	-R\$ 32.346,97	-0,54	R\$ 59.462,66
Cuidados convencionais	R\$ 16.839,70	6,23	R\$ 23.221,29	0,87	R\$ 26.604,16

SEC: Secuquinumabe; CER: Certolizumabe pegol; ETN: Etanercepte; ADA: Adalimumabe; GOL: Golimumabe

Figura 8 - Resultados do cenário base do estudo de custo-efetividade. Fonte: processo nº 25000.181696/2020-49

Os resultados da análise de sensibilidade determinística demonstram que os parâmetros que influenciaram de forma marcante os resultados foram os custos unitários dos medicamentos anti-TNF e o uso de recursos (medicamentos) nos três meses subsequentes em indivíduos que fizeram o uso de medicamentos anti-TNF. Os benefícios monetários líquidos incrementais foram favoráveis ao tratamento com secuquinumabe para todas as comparações (secuquinumabe em relação a anti-TNF) dadas as amplitudes nas variações dos parâmetros investigadas.

Análises de sensibilidade probabilística para as comparações entre secuquinumabe e biológicos anti-TNF demonstraram que secuquinumabe tem uma maior probabilidade de ser menos efetivo e de estar relacionado a um menor custo em relação a todos os anti-TNFs. As dispersões se concentram, para todas as comparações, no quadrante inferior esquerdo dos gráficos de dispersão refletindo probabilidades de que secuquinumabe seja menos efetivo e associado a um menor custo em relação a golimumabe (87%); certolizumabe pegol (86%); adalimumabe e etanercepte (78%).

7.2 Impacto orçamentário

Foi apresentada uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde com horizonte temporal de cinco anos com o objetivo de estimar as consequências econômicas da alteração da conduta preconizada no Protocolo de tratamento de espondilite anquilosante com medicamentos modificadores da doença biológicos. No **cenário atual (base)** preconiza-se a utilização de secuquinumabe após a falha no tratamento com um medicamento biológico da classe dos anti-TNF e no **cenário alternativo** (projetado), os critérios de elegibilidade para tratamento com secuquinumabe seriam os mesmos que os já aplicados para tratamento com os anti-TNF, quais sejam, utilização após a falha no tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais.

Em ambos os cenários, para a análise de impacto orçamentário, consideraram-se elegíveis para receber tratamento com medicamentos biológicos indivíduos com espondiloartrite axial (radiográfica e não-radiográfica). A população elegível para receber os medicamentos ao longo do período de cinco anos foi estimada por meio de modelo de Markov (**Figura 9**).



Figura 9 - Representação gráfica do modelo de Markov apresentado pelo demandante. Fonte: processo nº 25000.181696/2020-49.

O quantitativo de indivíduos elegíveis no primeiro ano (ano base) (2021) foi estimado pelo modelo partindo-se de dados de registro extraídos do DATASUS para 2020. Foi extraído dessa base o quantitativo de indivíduos com espondiloartrite axial (CID 10 M45: espondilite anquilosante e M46.8: outras espondilopatias inflamatórias especificadas) em tratamento com medicamentos biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe e secuquinumabe) no Sistema Único de Saúde em maio de 2020. Esses dados foram extraídos de forma desagregada de maneira que foi possível identificar o número de indivíduos em tratamento com cada medicamento biológico e ainda os números de indivíduos que estavam em tratamento com o 1º, 2º ou 3º biológicos, ou seja, indivíduos em tratamento com o 1º biológico e também os que apresentaram falha terapêutica aos primeiro e segundo tratamentos. Esses quantitativos relativos à população em tratamento em maio 2020 estão apresentados na **Figura 10**.

Tratamento biológico	1º agente	2º agente	3º agente	Total
Adalimumabe	9.067	969	106	10.142
Etanercepte	3.436	580	86	4.102
Infliximabe	1.040	234	81	1.355
Golimumabe	1.388	503	170	2.061
Certolizumabe pegol	290	186	55	531
Secuquinumabe	302	430	307	1.039
Total	15.523	2.902	805	19.230

Figura 10 - Quantitativo de indivíduos com espondiloartrite axial em tratamento com medicamentos biológicos no SUS em maio de 2020 segundo base de dados do DATASUS. Fonte: processo nº 25000.181696/2020-49.

Como mencionado, o número de indivíduos elegíveis para receber os tratamentos no primeiro ano (ano base) (2021) foi resultante da imputação dos dados extraídos do DATASUS para 2020 e execução de um ciclo (1 ano) no modelo de Markov (**Figura 11**). Apesar de haver 302 indivíduos em uso de secuquinumabe como primeiro agente biológico o demandante não considerou que essa possibilidade pudesse se repetir **no cenário atual (base)** ao longo dos anos subsequentes do modelo.

Tratamento biológico	1º agente	2º agente	3º agente	Total
Adalimumabe	8.432	1.404	253	10.089
Etanercepte	3.006	1.471	233	4.710
Infliximabe	1.060	653	161	1.874
Golimumabe	1.496	474	197	2.167
Certolizumabe pegol	369	271	87	727
Secuquinumabe	248	901	396	1.544
Total	14.611	5.174	1.327	21.111

Figura 11 - Quantitativo de indivíduos elegíveis para receber tratamento com medicamentos biológicos no SUS no primeiro ano (2021) da análise de impacto orçamentário. Fonte: processo nº 25000.181696/2020-49.

Considerou-se que os novos entrantes no modelo seriam tratados com o primeiro biológico. O número de entrantes no início da análise foi estimado a partir de dados extraídos do DATASUS baseando-se na quantidade de pacientes novos que entraram no SUS no período dos 12 últimos meses (5.322 pacientes) menos a quantidade de pacientes que descontinuaram o tratamento com biológicos (3.555 pacientes), no mesmo período, totalizando 1.767 pacientes. A taxa de crescimento anual de novos entrantes foi fixada em 6,4% e representa a média das taxas de entrada referentes à série histórica de 2015 a 2019.

A distribuição de novos entrantes entre os tratamentos disponíveis, **no início da análise**, ocorreu de acordo com as proporções de pacientes em tratamento com cada medicamento no primeiro ano **para o cenário atual (Figuras 10 e**

11). Dessa forma, como havia, por exemplo, cerca de 53% de pacientes em tratamento com adalimumabe no primeiro ano, essa proporção foi utilizada para alocar os novos entrantes para tratamento com adalimumabe. Nesse cenário não se considerou que novos entrantes pudessem ser alocados para tratamento com secuquinumabe.

Já no **cenário alternativo (projetado)**, a proporção dos entrantes para secuquinumabe foi obtida através da subtração de 25% da proporção de adalimumabe e 50% das proporções de cada um dos demais biológicos do cenário atual, projetando-se assim uma taxa de distribuição para secuquinumabe (**Figura 12**).

Tratamento biológico	Cenário Atual (secuquinumabe apenas após falha de anti-TNF)	Cenário Proposto (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)*
Adalimumabe	53%	40%
Etanercepte	10%	5%
Infliximabe	11%	6%
Golimumabe	19%	10%
Certolizumabe pegol	7%	4%
Secuquinumabe (150mg / 300mg)	-	37%

*A partir do Ano 1, para o ano base é aplicada a mesma taxa de distribuição do cenário atual.

Figura 12 - Distribuição de novos entrantes entre os tratamentos para cenário atual e cenário alternativo (projetado). Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49.

As taxas de difusão de secuquinumabe ao longo do período de cinco anos para ambos os cenários estão representadas na **Figura 13**.

	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
CENÁRIO ATUAL	7%	9%	11%	12%	13%	14%
CENÁRIO PROPOSTO	7%	12%	16%	19%	21%	23%

Figura 13 - Taxas de difusão de secuquinumabe para cenário atual e cenário alternativo (projetado). Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49.

Utilizou-se a premissa, baseada em opinião de especialistas, de que 15% dos pacientes entrantes no SUS, que iniciam no modelo com a dose de 150 mg, de secuquinumabe poderiam ter a dose escalonada para 300 mg, conforme resposta clínica, após seis meses de tratamento.

As taxas de migração entre tratamentos em função da falha terapêutica foram extraídas da base de dados do DATASUS considerando o período de janeiro/2010 a maio/2020 para adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe. Para certolizumabe pegol e secuquinumabe foram estimadas taxas fixas de 4% e 20%, respectivamente. As taxas de migração foram consideradas as mesmas entre 1º e 2º biológicos e entre 2º e 3º biológicos. (**Figura 14**).

1° biológico:	Taxa de migração para 2° agente biológico					
	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Certolizumabe	Golimumabe	Secuquinumabe
Adalimumabe	--	53,34%	20,60%	4,00%	2,07%	20,00%
Etanercepte	63,01%	--	12,68%	4,00%	0,30%	20,00%
Infliximabe	49,99%	23,50%	--	4,00%	2,52%	20,00%
Golimumabe	42,05%	23,96%	9,99%	4,00%	--	20,00%
Certolizumabe	20,00%	20,00%	20,00%	--	20,00%	20,00%
Secuquinumabe	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	--

Figura 14 - Taxas de migração entre tratamentos biológicos. Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49.

A partir desses pressupostos foram então calculados os números de indivíduos elegíveis para receber os tratamentos em ambos os cenários no período de cinco anos (**Figuras 15 e 16**).

Tratamento	Número de indivíduos elegíveis				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	10.116	10.222	10.409	10.674	11.016
Etanercepte	5.247	5.743	6.222	6.699	7.189
Infliximabe	2.403	2.941	3.489	4.047	4.617
Golimumabe	2.311	2.486	2.687	2.910	3.152
Certolizumabe pegol	944	1.177	1.423	1.680	1.947
Secuquinumabe 150 mg	1.979	2.448	2.945	3.467	4.012
Secuquinumabe doses escalonadas	113	226	338	450	563
Total	23.113	25.244	27.512	29.926	32.496

Figura 15 - Indivíduos elegíveis para receber os tratamentos biológicos no cenário atual no período de cinco anos.

Tratamento	Número de indivíduos elegíveis				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	9.850	9.711	9.673	9.739	9.906
Etanercepte	5.417	5.540	5.917	6.295	6.690
Infliximabe	2.293	2.742	3.216	3.711	4.224
Golimumabe	2.121	2.150	2.238	2.373	2.545
Certolizumabe pegol	874	1.067	1.293	1.543	1.811
Secuquinumabe 150 mg	2.604	3.603	4.553	5.464	6.345
Secuquinumabe doses escalonadas	224	430	622	803	975
Total	23.113	25.244	27.512	29.926	32.496

Figura 16 - Indivíduos elegíveis para receber os tratamentos biológicos no cenário alternativo (projetado) no período de cinco anos.

Os custos considerados foram somente os de aquisição dos medicamentos na perspectiva do SUS. O custo anual total dos medicamentos foi estimado multiplicando-se o número de unidades farmacêuticas anuais pelo custo por unidade de cada medicamento. Para a estimativa de unidades anuais, considerou-se que um ano-calendário corresponde a 48 semanas de tratamento, baseado no esquema de administração da bula dos medicamentos (**Figura 17**).

Tratamento biológico	# unidades farmacêuticas		Custo unitário (R\$)	Custo anual	
	Ano 1	Ano 2*		Ano 1 (R\$)	Ano 2* (R\$)
Adalimumabe	24	24	439,87	10.556,88	10.556,88
Etanercepte	48	48	279,02	13.392,96	13.392,96
Infliximabe¹ – n° frascos-ampola de 100mg/10mL	33	24	829,98	27.389,34	19.919,52
Golimumabe	12	12	1.142,70	13.712,40	13.712,40
Certolizumabe pegol	27	24	453,00	12.231,00	10.872,00
Secuquinumabe 150mg – n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	15	12	612,00	9.180,00	7.344,00
Secuquinumabe escalonados** – n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	21	24	612,00	12.852,00	14.688,00

¹ A dose de infliximabe foi calculada utilizando uma média corporal de 70 kg, ou seja, 4 ampolas por paciente

*Ano 2: do segundo ano em diante.

** Secuquinumabe escalonados: referem-se aos pacientes que iniciam com a dose de 150mg, porém, conforme a resposta clínica podem ter a dose escalonada para 300mg. Assumimos no modelo que a resposta clínica é avaliada após 6 meses de tratamento.

Custos dos medicamentos: Diário Oficial da União (DOU) referente à compra realizada pelo Ministério da Saúde de adalimumabe (DOU 06/07/2020); certolizumabe pegol (DOU 17/08/2020); etanercepte (PDP) (DOU 19/03/2020); golimumabe (PDP) (DOU 28/09/2020); infliximabe (PDP) (DOU 24/12/2019); secuquinumabe (preço proposto pela Novartis).

Figura 17 - Custos anuais dos tratamentos com medicamentos biológicos. Fonte: processo n° 25000.181696/2020-49.

Importante ressaltar que em busca realizada pela Secretaria Executiva da Conitec identificou-se registro de compra de infliximabe no valor unitário de R\$ 547,58, portanto, os custos considerados para esse medicamento estão superestimados.

Dadas as informações constantes nas **Figuras 15, 16 e 17** e o modelo de Markov apresentado na **Figura 9** foi calculado o impacto orçamentário incremental relativo à modificação da conduta prevista em Protocolo de tratamento do Ministério da Saúde, para preconizar a utilização de secuquinumabe como 1º biológico em indivíduos com espondiloartrite axial elegíveis que apresentaram falha terapêutica a anti-inflamatórios não esteroidais (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Impacto orçamentário incremental.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (cenário atual)	Taxa de difusão para a intervenção (cenário atual e alternativo)	Impacto orçamentário com o comparador e a intervenção (cenário alternativo)	Impacto orçamentário incremental com a intervenção
2021	23.113	R\$ 290.753.755,32	9 a 12%	R\$ 287.291.321,30 3	R\$ -3.462.434,02
2022	25.244	R\$ 319.981.104,54	11 a 16%	R\$ 313.663.682,60	R\$ -6.317.421,94
2023	27.512	R\$ 350.558.684,74	12 a 19%	R\$ 341.811.097,64	R\$ -8.747.587,10
2024	29.926	R\$ 382.687.086,31	13 a 21%	R\$ 371.838.358,17	R\$ -10.848.728,14

2025	32.496	R\$ 416.556.154,10	14 a 23%	R\$ 403.857.956,00	R\$ -12.698.198,09
Total em 5 anos		R\$ 1.760.536.785,01		R\$ 1.718.462.415,71	R\$ -42.074.369,30

Em análise de sensibilidade avaliou-se o efeito da variação dos valores imputados para seis parâmetros associados a uma maior incerteza no impacto orçamentário incremental apresentado no caso base. Os parâmetros avaliados, assim como as amplitudes de variação são apresentadas na **Figura 18**.

Parâmetro	Base	Mínimo	Máximo
Taxa de pacientes que trocam para o 2° ou 3° agente biológico	18%	13%	23%
Taxa de tratamento de novos pacientes (entrantes) com secuquimumabe*	37%	27%	47%
Taxa de migração dos biológicos para secuquimumabe	20%	10%	30%
Taxa de distribuição de pacientes que iniciam com a dose de 150mg mas podem ter a dose escalonada para 300mg, conforme resposta clínica	15%	10%	20%
Número de semanas no ano - Calendário	48		52
Redução no custo de aquisição dos comparadores	-		-10%

*Caso base: entrantes para secuquimumabe (25% provenientes do adalimumabe e 50% provenientes de cada um dos demais biológicos). Mínimo: 15% provenientes do adalimumabe e 40% provenientes de cada um dos demais biológicos. Máximo: 35% provenientes do adalimumabe e 60% provenientes de cada um dos demais biológicos.

Figura 18 - Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade e amplitudes de variação. Fonte: processo nº 25000.181696/2020-49.

O parâmetro para o qual se identificou o maior impacto nos resultados do caso base foi a taxa de tratamento de novos entrantes com secuquimumabe, que no caso base foi fixada como 37%. Entretanto, a variação desse parâmetro dentro dos limites propostos pelo demandante não alterou os resultados do caso base, mantendo-se a economia relacionada à utilização de secuquimumabe em primeira etapa de tratamento.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* (Reino Unido) – Para espondilite anquilosante secuqinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs. Para espondiloartrite axial-não radiográfica ainda não há recomendação e a requisição está em análise.
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* (Escócia) - Para espondilite anquilosante secuqinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs (atualmente em revisão). Para espondiloartrite axial-não radiográfica aprovado em adultos falhos a tratamento com AINEs (primeira etapa).
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* (Canadá) - Para espondilite anquilosante secuqinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs.
- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* (Austrália)- Para espondilite anquilosante secuqinumabe está aprovado em primeira e segunda etapas de tratamento para adultos falhos a AINEs ou anti-TNFs.
- *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* (Nova Zelândia) – Em avaliação para aprovação em segunda etapa.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos. A busca foi realizada no dia 10/03, utilizando-se os termos “Spondylitis, Ankylosing” e “Ankylosing spondylitis” no CliniCalTrials; no Cortellis, foi utilizado o termo “Ankylosing spondylitis”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com secuqinumabe (tecnologia analisada neste relatório de recomendação).

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **seis** tecnologias para compor o esquema terapêutico da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos (**Quadro 4**).

Quadro 4 - Medicamentos potenciais para o tratamento anquilosante ativa em pacientes adultos

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para espondilite anquilosante ativa em adultos
Apremilaste	Inibidor de PDE4	Oral	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Bimequizumabe	Inibidor de interleucina IL-17A e 17F	Subcutânea	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Ixequizumabe	Inibidor de IL-17A	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/FDA</u> Registro em 2019 <u>EMA</u> Sem registro
Netaquimabe	Inibidor de IL-17	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Tofacitinibe	Inibidor de JAK1 e JAK3	Oral	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Upadacitinibe	Inibidor de JAK1	Oral	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; IL: Interleucina; JAK: Janus quinase PDE4: Fosfodiesterase-4;

^a Completo

^b Recrutando

Apremilaste possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de psoríase em placas e artrite psoriásica ⁽¹⁻³⁾. Ensaio clínico fase 3 finalizado em 2018 avaliou o uso do medicamento, administrado na dose de 20 mg ou 30 mg duas vezes ao dia, em adultos com espondilite anquilosante ativa. Entretanto, os resultados do estudo não demonstraram benefício clínico do apremilaste no tratamento da doença ⁽⁴⁾. Desde então, não foram identificados novos estudos que avaliaram a eficácia do medicamento para essa indicação.

Bimequizumabe não possui registro para nenhuma indicação na Anvisa, EMA e FDA ⁽¹⁻³⁾. Ensaio clínico que avaliou a eficácia e a efetividade do medicamento, em diferentes doses, para o tratamento de espondilite anquilosante foi finalizado em 2018. Os resultados do estudo demonstraram melhorias no desfecho primário de eficácia (ASAS 40 na semana 12). Eventos adversos ocorreram em 37,9% dos pacientes que receberam bimequizumabe, o que foi similar ao esperado para o medicamento ⁽⁵⁾. Outros ensaios clínicos fase 3 foram finalizados, ainda sem resultados publicados, ou estão em andamento para a avaliação do bimequizumabe na espondilite anquilosante ⁽⁶⁾.

Ixequizumabe possui registro para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em adultos na Anvisa e na FDA ^(1,2). Na EMA, o medicamento está registrado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave ⁽³⁾. A tecnologia está sendo avaliada pela agência de ATS *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para o tratamento de espondiloartrite axial após o uso de AINES, sendo que a previsão é de que os resultados sejam publicados em maio de 2021 ⁽⁷⁾. A agência *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou o reembolso do medicamento para o tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa em adultos que responderam inadequadamente ou são intolerantes à terapia convencional, desde que sejam atendidos alguns critérios, o que inclui a economia de custos em relação aos outros biológicos utilizados para a doença ⁽⁸⁾.

Netaquimabe não possui registro para nenhuma indicação na Anvisa, EMA e FDA⁽¹⁻³⁾. Ensaio clínico fase 3 que avaliou o uso do medicamento, administrado em diferentes doses por via subcutânea, na espondilite anquilosante ativa foi finalizado em 2017. Os resultados demonstraram eficácia do medicamento em relação ao desfecho principal (ASAS20 na semana 16), sendo os efeitos adversos mais frequentes foram linfocitose, neutropenia e bacteriúria assintomática⁽⁹⁾. Outros ensaios clínicos fase 3 foram finalizados, ainda sem resultados publicados, ou estão em andamento para a avaliação do netaquimabe na espondilite anquilosante⁽⁶⁾.

Tofacitinibe está registrado da Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica e colite ulcerativa⁽¹⁻³⁾. Ensaio clínico fase 3 que avaliou o uso do medicamento, administrado por via oral duas vezes ao dia, na espondilite anquilosante ativa foi finalizado em 2020⁽⁴⁾. Segundo nota de imprensa publicada pelo fabricante, o estudo alcançou resultados positivos, atingindo o desfecho primário de eficácia (ASAS 20 na semana 16)⁽¹⁰⁾.

Upadacitinibe está registrado da Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de artrite reumatoide⁽¹⁻³⁾. Ensaio clínico fase 3 está em andamento para a avaliação da eficácia e segurança do medicamento, administrado em diferentes doses por via oral, no tratamento da espondilite anquilosante ativa em adultos. A previsão de término do estudo é para 2023⁽⁴⁾.

Informação de patente

Foi depositado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) um pedido de patente para o medicamento secuquinumabe em 07/06/2012 (BR1120140121010). O pedido foi arquivado em 21/01/2020⁽¹¹⁾.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pela avaliação em conjunto desse relatório e do relatório 484/2019 apresenta-se um quadro em que tratamentos em curto prazo com secuquinumabe não apresentam, de forma clara, benefícios adicionais em relação à eficácia, efetividade e segurança quando comparado a medicamentos modificadores do curso da doença biológicos anti-TNF. Em quatro metanálises em rede avaliadas no relatório 484/2019 para indicação de espondilite anquilosante, infliximabe aparece como medicamento com maior probabilidade de ser o melhor tratamento. Além disso, quando se avaliam desfechos de remissão parcial e inatividade da doença em estudos randomizados controlados por placebo, os efeitos de tratamentos com secuquinumabe não se demonstraram estatisticamente significativos. A metanálise em rede apresentada nesse relatório para indivíduos com espondiloartrite axial não-radiográfica carece de validade interna e os resultados provavelmente refletem a distribuição não balanceada de fatores de confundimento nas populações incluídas nos diferentes estudos. Ainda que se considerassem os resultados apresentados, secuquinumabe figuraria entre os tratamentos menos efetivos.

No estudo de custo-efetividade, secuquinumabe apresentou a pior efetividade, mas sua utilização foi associada à economia de recursos em relação a todos os outros anti-TNFs incluídos na análise. Entretanto, o modelo apresentado não

considera a utilização medicamentos biológicos após a falha terapêutica de tratamento com o primeiro biológico, além de taxas de falha terapêuticas iguais entre esses medicamentos, o que não representa a realidade e tende a subdimensionar os custos relacionados aos tratamentos.

Nesse contexto, apresenta-se análise de impacto orçamentário cujos resultados sugerem que a instituição de secuqinumabe em primeira etapa de tratamento pouparia recursos gerando economias anuais que variam de 1 a 3%. Entretanto essa economia está associada à utilização do medicamento em pelo menos 27% dos indivíduos diagnosticados com espondiloartrite axial, o que parece questionável dados os resultados de eficácia e efetividade demonstrados.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica no SUS. Os membros da Conitec consideraram que as evidências apresentadas estão associadas a uma grande incerteza quanto à efetividade e custo-efetividade de secuquinumabe em relação aos medicamentos modificadores da doença biológicos da classe dos anti-TNF, atualmente preconizados em primeira etapa para o tratamento da doença.

12. REFERÊNCIAS

1. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2563-74. doi: 10.1056/NEJMra1406182. Review. PubMed PMID: 27355535.
2. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20. Review. PubMed PMID: 28110981.
3. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 9;1:15013. doi: 10.1038/nrdp.2015.13. Review. PubMed PMID: 27188328.
4. PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_EspondiliteAncilosante.pdf. Acesso em fevereiro de 2021.
5. Benavent D, Navarro-Compán V. Understanding the paradigm of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb;40(2):501-512. doi: 10.1007/s10067-020-05423-7. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32996069.
6. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, Vlahos B, Kotak S. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr;44(5):556-562. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.009. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25532945.
7. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):137-143. doi: 10.1097/BOR.0000000000000475. Review. PubMed PMID: 29227352; PubMed Central PMCID: PMC5811203.
8. Slobodin G, Eshed I. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Isr Med Assoc J*. 2015 Dec;17(12):770-6. PMID: 26897981.
9. Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Secuquinumabe_EspondiliteAnquilosante.pdf
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
11. SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. (2015). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: [s.n.].

12. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

13. National Library of Medicine. Disponible en https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html

14. The InterTASC Information Specialists' Sub-Group (ISSG) Search Filters Resource: <https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/>

15. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher D. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 2;162(11):777-84. doi: 10.7326/M14-2385. PMID: 26030634.

16. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, et al. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Apr. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310366/>

17. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1981-91. doi: 10.1002/art.23606. PMID: 18576337.

18. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, Poddubnyy D, van de Sande M, Wiksten AS, Porter BO, Richards HB, Haemmerle S, Braun J. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jan;73(1):110-120. doi: 10.1002/art.41477. Epub 2020 Nov 24. PMID: 32770640; PMCID: PMC7839589.

19. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201766. Epub 2012 Jul 7. PMID: 22772328; PMCID: PMC3664374.

20. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. 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. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24013647; PMCID: PMC3888598.

21. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, Maksymowych WP, Haroon N, Landewé R, Rudwaleit M, Hall S, Bauer L, Hoepken B, de Peyrecave N, Kilgallen B, van der Heijde D. A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1101-1111. doi: 10.1002/art.40866. Epub 2019 May 28. PMID: 30848558; PMCID: PMC6619287.

22. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2091-102. doi: 10.1002/art.38721. PMID: 24891317.

23. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, Berd Y, Bergman G, Curtis S, Tzontcheva A, Huyck S, Weng HH. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2702-12. doi: 10.1002/art.39257. PMID: 26139307; PMCID: PMC4755041.
24. Tonin, F. S. Avaliação do uso das meta-análises em rede e sua importância para a prática clínica. Tese (doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em regime de cotutela com a Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, especialidade de Sócio Farmácia. Defesa : Curitiba, 29/07/2019.
25. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, Lee K, Boersma C, Annemans L, Cappelleri JC. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011 Jun;14(4):417-28. doi: 10.1016/j.jval.2011.04.002. PMID: 21669366.
26. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, Boersma C, Thompson D, Larholt KM, Diaz M, Barrett A. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health.* 2011 Jun;14(4):429-37. doi: 10.1016/j.jval.2011.01.011. PMID: 21669367.
27. Resende GG, Meirelles ES, Marques CDL, Chiereghin A, Lyrio AM, Ximenes AC, Saad CG, Gonçalves CR, Kohem CL, Schainberg CG, Campanholo CB, Bueno Filho JSS, Pieruccetti LB, Keiserman MW, Yazbek MA, Palominos PE, Goncalves RSG, Lage RDC, Assad RL, Bonfiglioli R, Anti SMA, Carneiro S, Oliveira TL, Azevedo VF, Bianchi WA, Bernardo WM, Pinheiro MM, Sampaio-Barros PD. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Adv Rheumatol.* 2020 Feb 21;60(1):19. doi: 10.1186/s42358-020-0116-2. PMID: 32171329.
28. Sieper J, Landewé R, Magrey M, Anderson JK, Zhong S, Wang X, Lertratanakul A. Predictors of remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving open-label adalimumab in the ABILITY-3 study. *RMD Open.* 2019 Jun 7;5(1):e000917. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000917. PMID: 31245052; PMCID: PMC6560659.
29. Corbett M, Soares M, Jhuti G, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016 Feb. (Health Technology Assessment, No. 20.9.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343703/> doi: 10.3310/hta20090

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
2. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em março de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
3. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em março de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
4. Taylor PC et al. A phase III randomized study of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2021 Feb 15;jrheum.201088. doi: 10.3899/jrheum.201088.
5. Heijde D et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2020 May;79(5):595-604. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216980.
6. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em março de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
7. Página Inicial do NICE [Internet]. Acessado em março de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.
8. Página Inicial do CADTH [Internet]. Acessado em março de 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.

9. Erdes S et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jan-Feb;38(1):27-34.
10. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em março de 2021. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
11. Página Inicial do INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Acessado em março de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.

ANEXOS

ANEXO 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

Tabela 4 - Bases de dados consultadas e estratégias de busca elaboradas pelo demandante.

Base de dados	Estratégias de busca
<p>Pubmed (<i>United States National Library of Medicine</i>)</p>	<p>#1 secukinumab [TIAB] OR cosentyx [TIAB] OR secukinumab [Supplementary Concept] #2 Spondylitis, Ankylosing [MeSH] OR spondyloarthri* [TIAB] OR (ankylosing [TIAB] AND spondylarthr* [TIAB]) OR ankylosing spondylitis [TIAB] OR spondylarthri* [TIAB] OR spondyloarthropat* [TIAB] OR (ankylosing [TIAB] AND spondyloarthrit* [TIAB]) OR (spondylarthr* [TIAB] AND ankylopoietica [TIAB]) OR "spondylitis ankylopoietica" [TIAB] OR "spondyloarthritis ankylopoietica" [TIAB] OR (Bechtere* [TIAB] OR MarieStruempell [TIAB] OR Marie Struempell [TIAB] OR bekhterev [TIAB]) OR (Rheumatoid [TIAB] AND Spondylitis [TIAB]) OR (Spinal [TIAB] AND Ankylosis [TIAB]) OR (Vertebral [TIAB] OR Ankylosis [TIAB])</p>
<p>Biblioteca Cochrane</p>	<p>#1 "secukinumab":ti,ab OR "cosentyx":ti,ab #2 (spondyloarthri* OR ankylosing spondylitis OR spondylarthri* OR spondyloarthropat* OR spondylitis ankylopoietica OR spondyloarthritis ankylopoietica):ti,ab OR (ankylosing AND spondylarthr*):ti,ab OR (ankylosing AND spondyloarthrit*):ti,ab OR (spondylarthr* AND ankylopoietica):ti,ab OR (Bechtere* OR MarieStruempell OR Marie Struempell OR bekhterev):ti,ab OR (Rheumatoid AND Spondylitis):ti,ab OR (Spinal AND Ankylosis):ti,ab OR (Vertebral OR Ankylosis):ti.ab #3 #1 AND #2 #4 "Conference Abstract":pt OR "Journal: Conference Abstract":pt #5 #3 NOT #4</p>
<p>Scopus® (Elsevier®)</p>	<p>#1 TITLE-ABS("secukinumab" OR "cosentyx") #2 TITLE-ABS(spondyloarthri* OR ankylosing spondylitis OR spondylarthri* OR spondyloarthropat* OR spondylitis ankylopoietica OR spondyloarthritis ankylopoietica) OR TITLE-ABS(ankylosing AND</p>

	<p>spondylarthr*) OR TITLE-ABS(ankylosing AND spondyloarthrit*) OR TITLE-ABS(spondylarthr* AND ankylopoietica) OR TITLEABS(Bechtere* OR Marie-Struempell OR Marie Struempell OR bekhtere*) OR TITLE-ABS(Rheumatoid AND Spondylitis) OR TITLE-ABS(Spinal AND Ankylosis) OR TITLE-ABS(Vertebral OR Ankylosis)</p>
<p>LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde)</p>	<p>tw:((tw:(secukinumab)) AND (tw:(ankylosing spondylitis))) AND (db:("BRISA" OR "IBECS" OR "LILACS")) tw:((tw:(secukinumab)) AND (tw:(spondylarthrititis))) AND (db:("BRISA" OR "IBECS" OR "LILACS"))</p>

Fonte: processo SEI 25000.181696/2020-49

ANEXO 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA ELABORADAS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC

Tabela 5 - Bases de dados consultadas e estratégias de busca elaboradas pela Secretaria Executiva da Conitec.

Base de dados	Estratégias de busca
<p>Pubmed (<i>United States National Library of Medicine</i>) com filtro para estudos controlados randomizados</p>	<p>("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or spondylarthropath* or spondyloarthropath* or spondylitis or spondylarthritis or spondyloarthrit or "axial spondylarthritis" or "axial spondyloarthritis" or "axial SpA" or axSpA or "non-radiographic axial spondylarthritis" or "non-radiographic axial spondyloarthritis" or "non-radiographic axial SpA" or "nonradiographic axial spondylarthritis" or "nonradiographic axial spondyloarthritis" or "nonradiographic axial SpA" or "axial non-radiographic spondylarthritis" or "axial non-radiographic spondyloarthritis" or "axial non-radiographic SpA" or "axial nonradiographic spondylarthritis" or "axial nonradiographic spondyloarthritis" or "axial nonradiographic SpA" or nr-axSpA or "preradiographic axial spondylarthritis" or "preradiographic axial SpA" or "ankylosing spondylitis" or (ankylo* and spondyl*) or bekhtere* or bechterew* or "Marie struempell" or "Marie-struempell" or "spondylarthritis ankylopoietica" or "spondylitis ankylopoietica" or (spin* and ankylosis) or "vertebral ankylosis") and ("secukinumab" [Supplementary Concept] or secukinumab or Cosentyx or "AIN 457" or AIN457 or "AIN-457" or AIN457A) and (randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] or randomized [tiab] or placebo [tiab] or "drug therapy" [sh] or "randomly" [tiab] or trial [tiab] or groups [tiab] not animals [mh])</p>
<p>Pubmed (<i>United States National Library of Medicine</i>) com filtro para revisões sistemáticas</p>	<p>("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or spondylarthropath* or spondyloarthropath* or spondylitis or spondylarthritis or spondyloarthrit or "axial spondylarthritis" or "axial spondyloarthritis" or "axial SpA" or axSpA or "non-radiographic axial spondylarthritis" or "non-radiographic axial spondyloarthritis" or "non-radiographic axial SpA" or "nonradiographic axial spondylarthritis" or "nonradiographic axial spondyloarthritis" or "nonradiographic axial SpA" or "axial non-radiographic spondylarthritis" or "axial non-radiographic spondyloarthritis" or "axial non-radiographic SpA" or "axial nonradiographic spondylarthritis" or "axial nonradiographic spondyloarthritis" or "axial nonradiographic SpA" or nr-axSpA or "preradiographic axial spondylarthritis" or "preradiographic axial SpA" or "ankylosing spondylitis" or (ankylo* and spondyl*) or bekhtere* or bechterew* or "Marie struempell" or "Marie-struempell" or "spondylarthritis ankylopoietica" or "spondylitis ankylopoietica" or (spin* and ankylosis) or "vertebral ankylosis") and ("secukinumab" [Supplementary Concept] or secukinumab or Cosentyx or "AIN 457" or AIN457 or "AIN-457" or AIN457A) and (randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] or randomized [tiab] or placebo [tiab] or "drug therapy" [sh] or "randomly" [tiab] or trial [tiab] or groups [tiab] not animals [mh])</p>

	<p>spa' OR 'nr-axspa' OR 'preradiographic axial spondyloarthritis' OR 'preradiographic axial spa' OR 'ankylosing spondylitis' OR (ankylo* AND spondyl*) OR bekhterev* OR bechterew* OR 'marie struempell' OR 'marie-struempell' OR 'spondylarthritis ankylopoietica' OR 'spondylitis ankylopoietica' OR (spin* AND ankylosis) OR 'vertebral ankylosis' OR 'spondylarthritis'/exp OR 'axial spondylarthritis'/exp OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'spondyloarthropathy'/exp OR 'spondylitis'/exp OR 'nonradiographic axial spondyloarthritis'/exp) AND ('secukinumab'/exp OR secukinumab OR cosentyx OR 'ain 457' OR ain457 OR 'ain-457' OR ain457a) AND ('review'/exp OR ((literature NEAR/3 review*):de,ab,ti) OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp) AND ((medline:ti,ab OR medlars:ti,ab OR embase:ti,ab OR pubmed:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR amed:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psychinfo:ti,ab OR psycinfo:ti,ab OR scisearch:ti,ab OR cochrane:ti,ab OR retracted) AND article OR ((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):de,ab,ti) OR ((meta?anal*:de,ti,ab OR meta:de,ti,ab) AND anal*:de,ti,ab) OR 'meta anal*':de,ti,ab OR metaanal*:de,ti,ab OR metanal*:de,ti,ab) AND ('article'/it OR 'article in press'/it)</p>
<p>Biblioteca Cochrane</p>	<p>axial spondyloarthritis or axial nonradiographic spondyloarthritis or nonradiographic axial spondyloarthritis or non-radiographic axial spondyloarthritis or ankylosing spondylitis</p>
<p>CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)</p>	<p>(spondylarthropath* or spondyloarthropath* or spondylitis or spondylarthritis or spondyloarthritis or "axial spondylarthritis" or "axial spondyloarthritis" or "axial SpA" or axSpA or "non-radiographic axial spondylarthritis" or "non-radiographic axial spondyloarthritis" or "non-radiographic axial SpA" or "nonradiographic axial spondylarthritis" or "nonradiographic axial spondyloarthritis" or "nonradiographic axial SpA" or "axial non-radiographic spondylarthritis" or "axial non-radiographic spondyloarthritis" or "axial non-radiographic SpA" or "axial nonradiographic spondylarthritis" or "axial nonradiographic spondyloarthritis" or "axial nonradiographic SpA" or nr-axSpA or "preradiographic axial spondyloarthritis" or "preradiographic axial SpA" or "ankylosing spondylitis" or (ankylo* and spondyl*) or bekhterev* or bechterew* or "Marie struempell" or "Marie-struempell" or "spondylarthritis ankylopoietica" or "spondylitis ankylopoietica" or (spin* and ankylosis) or "vertebral ankylosis") and (secukinumab or Cosentyx or "AIN 457" or AIN457 or "AIN-457" or AIN457A)</p>
<p>LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde)</p>	<p>((Espondiloartropatias) or (Spondylarthropathies) or (Espondiloartropatías) or (Spondylarthropathies) or (Espondiloartropatia) or (Espondilite Anquilosante) or (Spondylitis, Ankylosing) or (Espondilite Anquilosante) or (Pelvispondylite rhumatismale) or (Doença de Bechterew) or (Doença de Marie-Struempell) or (Espondilartrite Anquilopoiética) or (Espondilite Reumatoide) or (espondiloartrite axial) or (espondiloartrite axial não radiográfica) or (axial spondyloarthritis) or (non-radiographic axial spondyloarthritis) and ((secuquinumabe) or (secukinumab) or (cosentyx) or (AIN 457) or (AIN457) or (AIN-457) or (AIN457A))</p>
<p>ClicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine)</p>	<p>secukinumab and axial spondyloarthritis</p>

ANEXO 3- ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC PARA A RECUPERAÇÃO DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Tabela 6 - Bases de dados consultadas e estratégias de busca elaboradas pela Secretaria Executiva da Conitec para a inclusão de estudos na metanálise em rede.

Base de dados	Estratégias de busca
<p>Pubmed (<i>United States National Library of Medicine</i>) com filtro para estudos controlados randomizados</p>	<p>("axial spondylarthritis" or "axial spondyloarthritis" or "axial SpA" or axSpA or "non-radiographic axial spondylarthritis" or "non-radiographic axial spondyloarthritis" or "non-radiographic axial SpA" or "nonradiographic axial spondylarthritis" or "nonradiographic axial spondyloarthritis" or "nonradiographic axial SpA" or "axial non-radiographic spondylarthritis" or "axial non-radiographic spondyloarthritis" or "axial non-radiographic SpA" or "axial nonradiographic spondylarthritis" or "axial nonradiographic spondyloarthritis" or "axial nonradiographic spondyloarthritis" or "axial nonradiographic SpA" or nr-axSpA or "preradiographic axial spondyloarthritis" or "preradiographic axial SpA") and ("Adalimumab"[Mesh] or "adalimumab biosimilar HS016" [Supplementary Concept] or Adalimumab or Humira or Adalimumab-adbm or Amjevita or Adalimumab-atto or Cyltezo or D2E7 Antibody or Antibody, D2E7 or HYRIMOZ or XILBRILADA or adalimumab-adaz or adalimumab-afzb or adalimumab-atto or adalimumab-bwwd or adalimumab-fkjp or ABP-501 or BCD-057 or BI-695501 or BI695501 or CHS-1420 or GP-2017 or GP2017 or LU-200134 or LU200134 or M-923 or M923 or MSB-11022 or MSB11022 or ONS-3010 or SB-5 or SB5 or "Etanercept"[Mesh] or "etanercept biosimilar SB4" [Supplementary Concept] or Etanercept or "TNFR-Fc Fusion Protein" or "Fusion Protein, TNFR-Fc" or "TNFR Fc Fusion Protein" or TNR 001 or "TNF Receptor Fusion Protein" or TNTR-Fc or TNR-001 or TNR001 or Etanercept-szsz or "TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" or Erelzi or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" or "Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" or Enbrel or BRENZYS or etanercept-ykro or "Recombinant human TNF" or "rhu TNFR:Fc" or rhu-TNFR:Fc or TNFR-Immunoadhesin or CHS-0214 or DWP-422 or ENIA-11 or GP-2015 or GP2015 or GP2015C or HD-203 or HD203 or LBEC-0101 or LBEC0101 or SB-4 or SB4 or "golimumab" [Supplementary Concept] or Golimumab or CNTO-148 or CNTO 148 or Simponi or "Certolizumab Pegol"[Mesh] or Certolizumab or "certolizumab pegol" or Cimzia or CDP870 or CDP 870 or CDP870 or PHA-738144 or "secukinumab" [Supplementary Concept] or secukinumab or Cosentyx or "AIN 457" or AIN457 or "AIN-457" or AIN457A) and (randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] or randomized [tiab] or placebo [tiab] or "drug therapy" [sh] or "randomly" [tiab] or trial [tiab] or groups [tiab] not animals [mh])</p>
<p>EMBASE® (Elsevier®) com filtro para estudos controlados randomizados</p>	<p>('axial spondylarthritis' OR 'axial spondyloarthritis' OR 'axial spa' OR axspa OR 'non-radiographic axial spondylarthritis' OR 'non-radiographic axial spondyloarthritis' OR 'non-radiographic axial spa' OR 'nonradiographic axial spondylarthritis' OR 'nonradiographic axial spondyloarthritis' OR 'nonradiographic axial spa' OR 'axial non-</p>

	<p>radiographic spondylarthritis' OR 'axial non-radiographic spondyloarthritis' OR 'axial non-radiographic spa' OR 'axial nonradiographic spondylarthritis' OR 'axial nonradiographic spondyloarthritis' OR 'axial nonradiographic spa' OR 'nr-axspa' OR 'preradiographic axial spondyloarthritis' OR 'preradiographic axial spa') AND ('adalimumab'/exp OR adalimumab OR humira OR 'adalimumab adbm' OR amjevita OR cyltezo OR 'd2e7 antibody' OR hyrimoz OR xilbrilada OR 'adalimumab adaz' OR 'adalimumab afzb' OR 'adalimumab atto' OR 'adalimumab bwwd' OR 'adalimumab fkjp' OR 'abp 501' OR 'bcd 057' OR 'bi 695501' OR bi695501 OR 'chs 1420' OR 'gp 2017' OR gp2017 OR 'lu 200134' OR lu200134 OR 'm 923' OR m923 OR 'msb 11022' OR msb11022 OR 'ons 3010' OR 'sb 5' OR sb5 OR 'golimumab'/exp OR golimumab OR 'cnto 148' OR simponi OR 'certolizumab pegol'/exp OR certolizumab OR 'certolizumab pegol' OR cimzia OR 'cdp 870' OR cdp870 OR 'pha 738144' OR 'secukinumab'/exp OR secukinumab OR cosentyx OR 'ain 457' OR ain457 OR 'ain-457' OR ain457a OR 'etanercept'/exp OR etanercept OR 'tnfr-fc fusion protein' OR 'fusion protein, tnfr-fc' OR 'tnfr fc fusion protein' OR 'tnr receptor fusion protein' OR 'tntr fc' OR 'tnr 001' OR tnr001 OR 'etanercept szzs' OR 'tnf receptor type ii-igg fusion protein' OR 'tnf receptor type ii igg fusion protein' OR erelzi OR 'recombinant human dimeric tnfr receptor type ii igg fusion protein' OR 'recombinant human dimeric tnfr receptor type ii igg fusion protein' OR enbrel OR brexys OR 'etanercept ykro' OR 'recombinant human tnfr' OR 'tnfr immunoadhesin' OR 'chs 0214' OR 'dwp 422' OR 'enia 11' OR 'gp 2015' OR gp2015 OR gp2015c OR 'hd 203' OR hd203 OR 'lbec 0101' OR lbec0101 OR 'sb 4' OR sb4) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND ('article'/it OR 'article in press'/it)</p>
<p>CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)</p>	<p>("axial spondylarthritis" or "axial spondyloarthritis" or "axial SpA" or axSpA or "non-radiographic axial spondylarthritis" or "non-radiographic axial spondyloarthritis" or "non-radiographic axial SpA" or "nonradiographic axial spondylarthritis" or "nonradiographic axial spondyloarthritis" or "nonradiographic axial SpA" or "axial non-radiographic spondylarthritis" or "axial non-radiographic spondyloarthritis" or "axial non-radiographic SpA" or "axial nonradiographic spondylarthritis" or "axial nonradiographic spondyloarthritis" or "axial nonradiographic SpA" or nr-axSpA) and (Adalimumab or Humira or Etanercept or Erelzi or Enbrel or Golimumab or Simponi or Certolizumab or "certolizumab pegol" or Cimzia or secukinumab or Cosentyx)</p>

ANEXO 4- CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS, CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA INCLUSÃO DE PARTICIPANTES, INTERVENÇÕES, COMPARADORES, MEDIDAS DE EFEITO E EFEITOS DAS INTERVENÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Tabela 7 - Características dos estudos incluídos na metanálise em rede

Estudo	Características do estudo	Crítérios de elegibilidade para inclusão de participantes	Características das intervenções	Características dos comparadores	Medidas de efeito relevantes para a metanálise em rede	Estimativas dos efeitos das intervenções
Haibel <i>et al.</i> , 2008 ⁽¹⁷⁾ . Multicêntrico. Alemanha. (n=46)	Estudo clínico controlado, randomizado, duplo-cego, cruzado. Fases 2/3. Duração do período randomizado foi de 12 semanas.	Adultos (≥ 18 anos), com espondiloartrite axial não-radiográfica ativa (BASDAI ≥ 4), apesar de tratamento com 1 AINE em dose máxima. O uso de medicamentos modificadores da doença não foi permitido durante o estudo. O uso de doses de prednisona maiores que 7,5 mg/dia (ou equivalente) não foi permitido. O uso de medicamentos modificadores da doença biológicos foi descontinuado pelo menos 12 semanas antes do início do estudo.	Adalimumabe 40 mg por via subcutânea na forma de seringas preenchidas a cada duas semanas por 12 semanas	Placebo por via subcutânea na forma de seringas preenchidas a cada duas semanas por 12 semanas.	Desfecho primário: ASAS40 na 12 ^a semana Desfechos secundários: BASDAI, BASDAI50 e BASFI na 12 ^a semana.	ASAS 40: grupo intervenção 54,5% (IC 95% 32,2 a 75,6) e grupo placebo 12,5% (IC 95% 2,7 a 32,4) (p=0,004). BASDAI: grupo intervenção variação média em relação à linha de base de 6,5 a 3,8 e grupo placebo variação média de 6,2 a 5,0 (p=0,036). BASDAI50: grupo intervenção aproximadamente 50% e grupo placebo aproximadamente 20% (valores apresentados em gráficos). BASFI: grupo intervenção variação média em relação à linha de base de 5,4 a 3,0 e grupo placebo variação média de 4,9 a 4,1 (p=0,012).
Sieper <i>et al.</i> , 2013 ⁽¹⁹⁾ . Multicêntrico. Australiá, Bélgica, Canadá, República Tcheca, França, Alemanha, Espanha, Holanda, Reino Unido e Estados Unidos. (ABILITY-1). (n=192)	Estudo controlado, randomizado, quadruplo-cego, paralelo. Fase 3. Duração do período randomizado foi de 12 semanas.	Adultos (≥ 18 anos), com espondiloartrite axial não-radiográfica diagnosticada segundo os critérios ASAS, ativa (BASDAI ≥ 4 e dor na coluna ≥ 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor), apesar de tratamento com um ou mais AINEs. O uso prévio de medicamentos modificadores da doença biológicos não foi permitido. Os participantes puderam iniciar o estudo em uso concomitante de AINEs, prednisona (≤ 10 mg/dia), metotrexato (≤ 25 mg/semana), sulfassalazina (≤ 3 g/dia) e/ou hidroxiquina (≤ 400 mg/dia) ou azatioprina (≤ 150 mg/dia isoladamente, sem associação com outro MMCD).	Adalimumabe 40 mg por via subcutânea a cada duas semanas por 12 semanas	Placebo por via subcutânea a cada duas semanas por 12 semanas.	Desfecho primário: ASAS40 na 12 ^a semana Desfechos secundários: BASDAI, BASDAI50 e BASFI na 12 ^a semana.	ASAS 40: grupo intervenção 36% e grupo placebo 15% (p<0,001). BASDAI: grupo intervenção variação média em relação à linha de base -1,9 e grupo placebo variação média de -1,0 (p=0,004). BASDAI50: grupo intervenção 35,16% e grupo placebo 14,89% (p=0,001). BASFI: grupo intervenção variação média em relação à linha de base -1,1 e grupo placebo variação média de -0,6 (p=0,053). Sem significância estatística.
Deodhar <i>et al.</i> , 2019 ⁽²¹⁾ . Multicêntrico. 80 centros distribuídos na Austrália, Europa, América do Norte e Taiwan. (CaxSpAnd). (n=317)	Estudo controlado, randomizado, quadruplo-cego, paralelo. Fase 3. Duração do período randomizado foi de 52 semanas.	Adultos (≥ 18 anos), com espondiloartrite axial diagnosticada segundo os critérios ASAS (pacientes com espondilite anquilosante segundo os critérios de Nova Iorque foram excluídos). Foram incluídos pacientes com doença ativa (BASDAI ≥ 4 e dor na coluna	Certolizumabe pegol 200 mg injetável na forma de seringas preenchidas. Doses de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 seguidas por uma	Placebo injetável na forma de seringas preenchidas. Injeções nas semanas 0, 2 e 4 seguidas por uma injeção a	Desfecho primário: Spondylitis Disease Activity Score Major Improvement (ASDAS-MI) na semana 52. Desfechos secundários:	ASDAS-MI na semana 52: grupo intervenção 47,2% e grupo placebo 7,0% (p<0,0001). (OR 15,2 – IC 95% 7,3 a 31,6). ASAS 40 na semana 12: grupo intervenção 47,8% e grupo placebo 11,4% (p<0,0001).

		<p>≥4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor), com duração de sintomas por mais de 12 meses e sinais ativos de inflamação, apesar de tratamento com medicamentos não biológicos incluindo um ou mais AINEs. O uso prévio de medicamentos modificadores da doença biológicos não foi permitido. Os participantes puderam utilizar AINEs, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos como sulfassalazina, metotrexato, hidroxicloroquina, corticoides orais e intravenosos e analgésicos opioides e não-opioides.</p>	<p>dose de 200 mg injetável a cada duas semanas.</p>	<p>cada duas semanas.</p>	<p>ASAS 40 nas semanas 12 e 52 BASDAI nas semanas 12 e 52 BASFI nas semanas 12 e 52</p>	<p>BASDAI na semana 12: grupo intervenção variação de 6,88 ±1,40 (média ± desvio padrão) na linha de base para 3,89 ±2,19 na semana 12 e grupo placebo variação de 6,79 ±1,28 na linha de base para 5,68 ±2,08 na semana 12. (p<0,001).</p> <p>BASFI na semana 12: grupo intervenção variação de 5,41 ±2,12 (média ± desvio padrão) na linha de base para 3,19 ±2,34 na semana 12 e grupo placebo variação de 5,44 ±2,18 na linha de base para 4,89 ±2,44 na semana 12. (p<0,001).</p>
<p>Landewé <i>et al.</i>, 2014⁽²⁰⁾. Multicêntrico. 83 centros na América do Norte, Europa e América Latina. (RAPID-AxSpa). (n=325)</p>	<p>Estudo controlado, randomizado, duplo-cego, paralelo. Fase 3. Duração do período controlado por placebo foi de 24 semanas. Duração do cegamento foi de 48 semanas.</p>	<p>Adultos (≥18 anos) referindo dor lombar crônica há mais de 3 meses, diagnosticado com espondiloartrite axial pelos critérios ASAS. Foram incluídos pacientes com espondilite anquilosante (critérios de Nova Iorque). Foram incluídos pacientes com doença ativa (BASDAI≥4 e dor na coluna ≥4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor), níveis de proteína C reativa acima do limite máximo de normalidade (7,9 mg/L) e/ou sacroileíte detectada por ressonância magnética segundo critérios (ASAS/OMERACT), apesar de tratamento com mais de um AINE na dose máxima tolerada. Menos de 40% dos pacientes poderiam ter utilizado algum biológico se a descontinuação não ocorreu por motivo de falha terapêutica. Os participantes puderam utilizar AINEs e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).</p>	<p>Braço 1: Certolizumabe pegol 200 mg por via subcutânea na forma de seringas preenchidas. Doses de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 seguidas por uma dose de 200 mg injetável por via subcutânea a cada duas semanas.</p> <p>Braço 2: Certolizumabe pegol 400 mg por via subcutânea na forma de seringas preenchidas. Doses de indução de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 seguidas por uma dose de 400 mg injetável por via subcutânea a cada quatro semanas.</p>	<p>Placebo (salina 0,9%) injetável por via subcutânea na forma de seringas preenchidas. Injeções nas semanas 0, 2 e 4 seguidas por uma injeção por via subcutânea a cada duas semanas.</p>	<p>Desfecho primário: ASAS 20 na semana 12</p> <p>Desfechos secundários: ASAS 40 (exploratório) BASDAI50 (exploratório) BASDAI nas semanas 12 e 24 BASFI nas semanas 12 e 24</p>	<p>ASAS 20 na semana 12 (subgrupo espondiloartrite axial não-radiográfica): grupo intervenção braço 1: 58,7%; grupo intervenção braço 2: 62,7% e grupo placebo: 40,0% (sem significância estatística para braço 1 vs. placebo) (p<0,05 para braço 2 vs. placebo).</p> <p>ASAS 40 na semana 12 (subgrupo espondiloartrite axial não-radiográfica): grupo intervenção braço 1: 47,8%; grupo intervenção braço 2: 47,1% e grupo placebo: 16% (p<0,001 para ambos os braços vs. placebo).</p> <p>BASDAI50 na semana 12 (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica): grupo intervenção braço 1: 45,0%; grupo intervenção braço 2: 43,9% e grupo placebo: 13,2% (p<0,001 para ambos os braços vs. placebo).</p> <p>BASDAI na semana 12 (subgrupo espondiloartrite axial não-radiográfica): grupo intervenção braço 1: variação da linha de base -3,3; grupo intervenção braço 2: variação da linha de base -3,4 e grupo placebo: variação da linha de base -1,5 (p<0,001 para ambos os braços vs. placebo).</p> <p>BASFI na semana 12 (subgrupo espondiloartrite axial não-radiográfica): grupo intervenção braço 1: variação da linha de base -2,3; grupo intervenção braço 2: variação da linha de base -2,3 e grupo placebo: variação da linha de base -0,4 (p<0,001 para ambos os braços vs. placebo).</p>

<p>Dougados <i>et al.</i>, 2014⁽²²⁾. Multicêntrico. 14 centros na Europa, Ásia e América do Sul. (EMBARK). (n=225).</p>	<p>Estudo controlado, randomizado, triplo-cego, paralelo. Fase 3b. Duração do período randomizado foi de 12 semanas.</p>	<p>Adultos (≥ 18 a < 50 anos), diagnosticados com espondiloartrite axial pelos critérios ASAS e com tempo de duração da doença maior que 3 meses e menor que cinco anos. Pacientes diagnosticados com espondilite anquilosante pelos critérios de Nova Iorque foram excluídos. Foram incluídos pacientes com doença ativa (BASDAI≥ 4). Foram incluídos participantes com dor lombar crônica apesar do uso, na máxima dose tolerada, de pelo menos dois AINEs durante um período total maior que 14 dias antes do início do estudo. O uso prévio de medicamentos modificadores da doença biológicos não foi permitido. Pacientes com uveíte ou doença intestinal inflamatória crônica ativa ou recente foram excluídos. Os participantes puderam utilizar AINEs, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos restritos a sulfassalazina, metotrexato e hidroxicloroquina. O uso de doses de prednisona maiores que 10 mg/dia (ou equivalente) não foi permitido.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Etanercepte 50 mg por via subcutânea na forma de seringas preenchidas (1,0 mL). Dose de 50 mg por via subcutânea a cada semana. Anti-inflamatórios não esteroidais na dose máxima tolerada a critério médico. 	<ul style="list-style-type: none"> Placebo por via subcutânea na forma de seringas preenchidas (1,0 mL). Injeção por via subcutânea a cada semana. Anti-inflamatórios não esteroidais na dose máxima tolerada a critério médico. 	<p>Desfecho primário: ASAS 40 na semana 12</p> <p>Desfechos secundários: BASDAI BASDAI50 BASFI</p>	<p>ASAS 40: grupo intervenção 32% e grupo placebo 16% (p=0,006).</p> <p>BASDAI: grupo intervenção variação média em relação à linha de base $-2,0 \pm 0,3$ e grupo placebo variação média de $-1,3 \pm 0,3$ (p=0,019).</p> <p>BASDAI50: grupo intervenção 43,8% e grupo placebo 23,9% (p<0,01).</p> <p>BASFI: grupo intervenção variação média em relação à linha de base $-1,4 \pm 0,2$ e grupo placebo variação média de $-0,8 \pm 0,2$ (p=0,016).</p>
<p>Sieper <i>et al.</i>, 2015⁽²³⁾. Multicêntrico. 52 centros em 13 países (República Tcheca, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Grécia, Irlanda, Itália, Rússia, Eslováquia, Espanha, Turquia, reino Unido e Estados Unidos). (GO-AHEAD) (n=198).</p>	<p>Estudo controlado, randomizado, duplo-cego, paralelo. Fase 3. Duração do período randomizado foi de 16 semanas.</p>	<p>Adultos (≥ 18 a ≤ 45 anos), diagnosticados com espondiloartrite axial não-radiográfica pelos critérios ASAS e com tempo de duração da doença desde o diagnóstico menor que 5 anos. Foram incluídos pacientes com doença ativa (BASDAI≥ 4 e dor na coluna ≥ 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor). Foram incluídos participantes com dor lombar crônica há mais de três meses apesar do uso, na máxima dose tolerada, de pelo menos um AINE durante um período de 30 dias. Indivíduos que fizeram o uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos ou biológicos por período de 30 dias durante a fase de recrutamento foram excluídos.</p>	<p>Golimumabe 50 mg por via subcutânea na forma de seringas preenchidas. Doses de 50 mg por via subcutânea nas semanas 0, 2, 4, 8 e 12.</p>	<p>Placebo por via subcutânea na forma de seringas preenchidas. Injeções por via subcutânea nas semanas 0, 2, 4, 8 e 12.</p>	<p>Desfecho primário: ASAS 20 na semana 16</p> <p>Desfechos secundários: ASAS 40 na semana 16 BASDAI50 na semana 16 BASDAI BASFI</p>	<p>ASAS 20 na semana 16: grupo intervenção 71,1% e grupo placebo: 40,0% (Dif. 31,2% IC 95% 17,5 a 43,6%) (p<0,0001).</p> <p>ASAS 40 na semana 16: grupo intervenção 56,7% e grupo placebo: 23,0% (Dif. 33,8% IC 95% 20,4 a 43,1%) (p<0,0001).</p> <p>BASDAI50 na semana 16: grupo intervenção 57,7% e grupo placebo: 30,0% (Dif. 28,0% IC 95% 14,4 a 40,6%) (p<0,0001).</p> <p>BASDAI na semana 16: diferença entre intervenção e placebo em relação às variações da linha de base $-2,00$ (IC 95% $-2,68$ a $-1,35$) (p<0,0001).</p> <p>BASFI na semana 16: diferença entre intervenção e placebo em relação às variações da linha de base $-1,73$ (IC 95% $-2,33$ a $-1,13$) (p<0,0001).</p>
<p>Deodhar <i>et al.</i>, 2021⁽¹⁸⁾. Multicêntrico. 130 centros em 24 países. (PREVENT). (n=555).</p>	<p>Estudo, controlado, randomizado, quadruplo-cego, paralelo. Fase 3. Duração do período randomizado foi de 52 semanas.</p>	<p>Adultos (≥ 18 anos), diagnosticados com espondiloartrite axial não-radiográfica pelos critérios ASAS e sinais objetivos de inflamação (incluindo articulação sacroilíaca) observados por ressonância magnética e/ou proteína C reativa com valor maior do que</p>	<p>Secuquinumabe 150 mg por via subcutânea na forma de seringas preenchidas (150 mg/mL). Doses de indução de 150 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguidas por doses de</p>	<p>Placebo por via subcutânea na forma de seringas preenchidas (1 mL). Uma injeção nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguidas por injeções por</p>	<p>Desfecho primário: ASAS 40 na semana 16 em indivíduos que não utilizaram biológicos anti-TNF previamente.</p> <p>Desfechos secundários:</p>	<p>ASAS 40 na semana 16 (subgrupo sem uso prévio de anti-TNF): grupo intervenção 41,5% e grupo placebo 29,2% (OR 1,72 IC 95% 1,09 a 2,70) (p=0,0197).</p> <p>ASAS 40 na semana 16 (população mista): grupo</p>

		<p>o limite superior de normalidade. Indivíduos que fizeram o uso de até um medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico e apresentaram falha terapêutica ou intolerância foram incluídos. Os participantes puderam fazer uso de sulfassalazina (≤ 3 g/dia), metotrexato (≤ 25 mg/semana), corticoides (≤ 10 mg/dia prednisona ou equivalente), e AINEs. Pacientes com uveíte ou doença intestinal inflamatória crônica ativa foram excluídos.</p>	<p>manutenção de 150 mg injetável por via subcutânea a cada quatro semanas (com dose de indução, segundo bula do medicamento).</p>	<p>via subcutânea a cada quatro semanas.</p>	<p>ASAS 40 na semana 16 em população mista (com falha terapêutica de anti-TNF e sem utilização prévia de anti-TNF).</p> <p>BASDAI na semana 16 em população mista</p> <p>BASDAI50 na semana 16 em população mista</p> <p>BASFI na semana 16 em população mista</p>	<p>intervenção 40,0% e grupo placebo 28,0% ($p=0,0108$).</p> <p>BASDAI na semana 16 (população mista): grupo intervenção variação média em relação à linha de base $-2,35 \pm 0,20$ e grupo placebo variação média de $-1,46 \pm 0,21$ ($p=0,0006$).</p> <p>BASDAI50 na semana 16 (população mista): grupo intervenção 37,3% e grupo placebo 21,0% ($p<0,0001$).</p> <p>BASFI na semana 16 (população mista): grupo intervenção variação média em relação à linha de base $-1,75 \pm 0,20$ e grupo placebo variação média de $-1,01 \pm 0,21$ ($p=0,0041$).</p>
--	--	---	--	--	--	---

ANEXO 5- CARACTERÍSTICAS DE BASE DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Característica	ESTUDOS													
	Haibel <i>et al.</i> , 2008		Sieper <i>et al.</i> , 2013		Deodhar <i>et al.</i> , 2019		Landewé <i>et al.</i> , 2014		Dougados <i>et al.</i> , 2014		Sieper <i>et al.</i> , 2015		Deodhar <i>et al.</i> , 2021	
	Placebo (n=24)	Intervenção (n=22)	Placebo (n=94)	Intervenção (n=91)	Placebo (n=158)	Intervenção (n=159)	Placebo (n=107)	Intervenção (n=147)	Placebo (n=109)	Intervenção (n=106)	Placebo (n=100)	Intervenção (n=98)	Placebo (n=100)	Intervenção (n=98)
Idade em anos	37 (26-54)*	38 (25-64)*	38,4 (10,4)**	37,6 (11,3)**	37,4 (10,8)**	37,3 (10,5)**	39,9 (12,4)**	37,4 (11,8)**	32,0 (7,8)**	31,9 (7,8)**	31,7 (7,2)**	30,7 (7,1)**	39,30 (11,47)**	39,10 (11,45)**
Porcentagem de mulheres (%)	50	59	57	52	51,9	50,9	39,3	51,7	43,1	35,9	48	37,8	51,1	56,8
Duração da doença (sintomas) em anos	8 (1-24)*	7 (2-16)*	10,1 (8,8)**	10,1 (9,0)**	8,0 (7,5)**	7,8 (7,7)**	7,7 (0,3-50,9)*	5,5 (0,3-41,5)*	2,5 (1,8)**	2,4 (1,9)**	<1 (<1-5)	<1 (<1-5)	8,39 (8,34)**	8,72 (9,27)**
% positivo para HLA-B27	75	59	74	82	83,5	80,5	81,3	74,8	76,2	67,0	82,0	82,7	69,4	73,5
Inflamação sacroilíaca na RM (escore Sparcc)	-	-	4,7 (9,9)**	5,1 (9,5)**	8,5 (12,3)**	7,8 (10,8)**	-	-	7,7 (10,1)**	8,0 (9,7)**	12,7 (15,4)**	9,9 (12,3)**	-	-
Inflamação coluna vertebral na RM (escore Sparcc)	-	-	4,6 (6,3)**	4,1 (5,3)**	-	-	-	-	3,5 (5,6)**	4,7 (7,1)**	-	-	-	-
% positivo para inflamação em ressonância magnética	75	55	-	-	-	-	-	-	79,8	82,1	66,0	67,3	74,7	71,4
Dor na coluna pela Escala Visual Analógica (EVA) (0-10 cm)			7,0 (1,7)**	6,9 (1,8)**	6,6 (2,1)**	6,6 (2,3)**	-	-	5,5 (2,4)**	5,5 (2,4)**	6,61 (1,67)**	6,98 (1,78)**	7,09 (1,25)**	7,33 (1,30)**
% dor inflamatória na coluna	100	100	97	97	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
% boa resposta a tratamento com AINEs	75	82	74	70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
% manifestações sistêmicas	75	68	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
% com uveíte	4	18	11	13	7,0	3,8	-	-	8,3	7,6	-	-	9,7	11,4
% com entesite	54	82	40	40	77,2	78,6	-	-	40,4	43,4	-	-	-	-
% com artrite periférica	29	32	52	35	-	-	57,0	54,4	52,3	47,2	-	-	-	-
BASDAI	6,3 (4,2-8,9)*	6,7 (4,2-7,9)*	6,5 (1,6)**	6,4 (1,5)**	6,8 (1,3)**	6,9 (1,4)**	6,4 (1,7)**	6,5 (1,5)**	6,0 (1,9)**	6,0 (1,8)**	6,4 (1,5)**	6,6 (1,6)**	6,76 (1,24)**	7,08 (1,33)**
Proteína C reativa	7,8 (7,0) mg/L**	6,2 (5,8) mg/L**	7,6 (10,2) mg/L**	6,8 (11,8) mg/L**	15,8 (17,7) mg/L**	15,8 (17,8) mg/L**	15,0 (0,1-156,2) mg/L*	11,9 (0,1-156,2) mg/L*	6,4 (10,5) mg/L**	6,8 (10,6) mg/L**	13,0 (20) mg/L**	15,0 (29) mg/L**	10,7 (21,34) mg/L**	13,17 (27,21) mg/L**

Legenda: *Média e amplitude; ** Média e desvio padrão

