



Brasília, DF | Abril de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides)

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

UATS / HAOC

Monitoramento do horizonte tecnológico

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Patente

MunIQUE Goncalves Guimaraes – CMATS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado 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.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS – e um representante de cada uma 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, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS 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;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: RESULTADOS DE IXEQUIZUMABE PARA DESFECHOS RELATIVOS À EFICÁCIA PARA ESPONDILOARTRITE AXIAL RADIOGRÁFICA E NÃO RADIOGRÁFICA.	24
TABELA 2. SÍNTESE DE SEGURANÇA (ESPONDILOARTRITE AXIAL RADIOGRÁFICA E NÃO RADIOGRÁFICA)).	30
TABELA 3 RESULTADOS DE IXEQUIZUMABE PARA DESFECHOS RELATIVOS À EFICÁCIA EM PARTICIPANTES COM ESPONDILOARTRITE AXIAL.....	39
TABELA 4. MEDICAMENTOS, UNIDADE CONSIDERADA, CUSTOS E QUANTIDADE CONSUMIDAS	51
TABELA 5. RESULTADO DA ANÁLISE (ANÁLISE PRINCIPAL).	52
TABELA 6. DIFERENÇA ENTRE O CUSTO ANUAL (PRIMEIRO ANO) DOS TRATAMENTOS COM IXEQUIZUMABE E MEDICAMENTOS BIOLÓGICO UTILIZADOS NO SUS APÓS APLICAÇÃO DE TAXAS DE DESCONTO (25%, 50%, 75%, 90%).....	52
TABELA 7. RESULTADO DA ANÁLISE ADICIONAL (CUSTO DE IXEQUIZUMABE DE R\$ 4.154,21).	53
TABELA 8. RESULTADO DA ANÁLISE ADICIONAL (CUSTO DE IXEQUIZUMABE DE R\$ 1.225,73)	53
TABELA 9. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL.....	54
TABELA 10. <i>MARKET SHARE</i> DO CENÁRIO ATUAL.....	55
TABELA 11. <i>MARKET SHARE</i> PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO.....	55
TABELA 12. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (ANÁLISE PRINCIPAL).....	56
TABELA 13. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (ANÁLISE ADICIONAL CONSIDERANDO O PREÇO DE IXEQUIZUMABE DE R\$ 4.154,21).....	57
TABELA 14. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (ANÁLISE ADICIONAL CONSIDERANDO O PREÇO DE IXEQUIZUMABE DE R\$ 1.225,73).....	57

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA IXEQUIZUMABE, SEGUNDO INFORMAÇÕES DA BULA (28).	17
QUADRO 2: PREÇO DO IXEQUIZUMABE.....	19
QUADRO 3: PERGUNTA PICOS (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADORES, <i>OUTCOMES</i> [DESFECHOS] E <i>STUDY TYPES</i> [TIPOS DE ESTUDOS]).....	20
QUADRO 4. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELA BUSCA ESTRUTURADA COM PARTICIPANTES COM ESPONDILOARTRITE AXIAL RADIOGRÁFICA, NÃO RADIOGRÁFICA E MISTA, SEPARADOS POR TIPO DE ESTUDO, EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO.....	22
QUADRO 5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (ADAPTADO DA FERRAMENTA GRADE) PARA ESPONDILOARTRITE AXIAL RADIOGRÁFICA, SEPARADO POR DESFECHO E COMPARADOR.....	31
QUADRO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (ADAPTADO DA FERRAMENTA GRADE) PARA ESPONDILOARTRITE AXIAL NÃO RADIOGRÁFICA, SEPARADO POR DESFECHO E COMPARADOR.....	33
QUADRO 7 - POSOLOGIA RECOMENDADA PARA OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.	50
QUADRO 8 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM EPÁ RADIOGRÁFICA E NÃO RADIOGRÁFICA QUE NÃO RESPONDERAM À TERAPIA COM AINE.....	60

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE ESPONDILITE ANCILOSANTE (MANIFESTAÇÃO AXIAL). LEGENDA: *HIPERSENSIBILIDADE OU CONTRAINDICAÇÃO ABSOLUTA. **FALHA: ASDAS $\geq$ 2,1 OU BASDAI 4 E DIAR NA COLUNA EVA (ESCALA VISUAL ANALÓGICA) $>$ 4. OBS: EM CASO DE RECIDIVA APÓS INTERRUPTÃO DE TRATAMENTO, RETOMAR O TRATAMENTO SEGUNDO O PCDT. FONTE: BRASIL 2018 (1).....	16
FIGURA 2. DESFECHO ASAS 40 ATÉ 52 SEMANAS NO ESTUDO COAST-X (ESPONDILOARTRITE AXIAL NÃO RADIOGRÁFICA). FONTE: DEODHAR <i>ET AL.</i> , (2020) (32)	25
FIGURA 3. RESULTADO NMA DESFECHO ASAS20 (ESPONDILOARTRITE AXIAL RADIOGRÁFICA).	26
FIGURA 4. RESULTADO NMA: RESPOSTA ASAS40 (VERMELHO) E EVENTOS ADVERSOS GRAVES (AZUL) (ESPONDILOARTRITE AXIAL RADIOGRÁFICA).....	27
FIGURA 5. METANÁLISES EM REDES - DESFECHO ASAS 40: (A) IXE Q2W VERSUS COMPARADORES; (B) IXE Q4W VERSUS COMPARADORES. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA. NOTA: APESAR DA INCLUSÃO DO SECUQUINUMABE NA ANÁLISE, ESTE MEDICAMENTO NÃO É UTILIZADO NO SUS PARA PACIENTES COM FALHA A ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS.	29
FIGURA 6 - DESENHO DOS ESTUDOS COAST-V. FONTE: ADAPTADO DE DOUGADOS <i>ET AL.</i> , 2020.....	35
FIGURA 7 - NMA ELABORADA PELA REVISÃO SISTEMÁTICA DE DEODHAR ET AL. (2020). LEGENDA: ADA, ADALIMUMABE; APR, APREMILAST; ASAS20, MELHORA $\geq$ 20% NO ASSESSMENT OF SPONDYLOARTHRITIS INTERNATIONAL SOCIETY CRITERIA; CZP, CERTOLIZUMABE PEGOL; ETN, ETANERCEPTE; FIL, FILGOTINIBE; GOL, GOLIMUMABE; IFX, INFILIXIMABE; IV, INTRAVENOSA; IXE, IXEQUIZUMABE; LD, DOSE DE ATAQUE; NMA, META-ANÁLISE DE REDE; PBO, PLACEBO; Q2W, A CADA 2 SEMANAS; Q4W, A CADA 4 SEMANAS; RIS, RISANQUIZUMABE; TOF, TOFACITINIBE; SC, SUBCUTÂNEA; SEC, SECUQUINUMABE; UST, USTEQUINUMABE.	36
FIGURA 8 - NMA ELABORADA PELA REVISÃO SISTEMÁTICA DE CAO ET AL. (2022). LEGENDA: PLA: PLACEBO; DMARDS: MODIFICADORES DA DOENÇA DROGAS ANTIRREUMÁTICAS; SUL: SULFASSALAZINA; TOC:TOCILIZUMABE; SEC: SECUQUINUMABE; IXE: IXEQUIZUMABE; NET: NETAKIMABE; BIM: BIMEQUIZUMABE; RIS: RISANQUIZUMABE; UST: USTEQUINUMABE; FIL: FILGOTINIBE;TOF: TOFACITINIBE; UPA: UPADACITINIBE; ETA: ETANERCEPTE; INF: INFILIXIMABE; ADA: ADALIMUMABE; CER: CERTOLIZUMABE PEGOL; GOL: GOLIMUMABE	37
FIGURA 9 - ALTERAÇÕES NOS RESULTADOS RELATADOS PELOS PACIENTES NA SEMANA 52. NOTA: BASDAI = ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE DE BATH; BASFI = ÍNDICE FUNCIONAL DE ESPONDILITE ANQUILOSANTE DE BATH.	40
FIGURA 10 - DESFECHOS DE EFICÁCIA NAS SEMANAS 16 E 52 PARA OS DIFERENTES TRATAMENTOS. LEGENDA: ADA, ADALIMUMABE; ASDAS, ESCORE DE ATIVIDADE DA DOENÇA DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE; BASDAI, ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE DE BATH; BASFI, ÍN ÍNDICE FUNCIONAL DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE DE BATH; bDMARD, DROGA ANTIRREUMÁTICA MODIFICADORA DA DOENÇA BIOLÓGICA; ETP, PERÍODO DE TRATAMENTO PROLONGADO EM DOSE DUPLA-CEGA; IXE Q2W, IXEQUIZUMABE 80 MG A CADA 2 SEMANAS; IXE Q4W, IXEQUIZUMABE 80 MG A CADA 4 SEMANAS; MBOCF, OBSERVAÇÃO BASAL MODIFICADA; MEAN CHANGE FROM BASELINE, VARIAÇÃO MÉDIA EM RELAÇÃO AOS DADOS BASAIS; NA, NÃO APLICÁVEL; NRI, IMPUTAÇÃO DE NÃO RESPONDEDOR; PATIENTS ACHIEVING RESPONSE, PORCENTAGEM DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM A RESPOSTA; PCR, PROTEÍNA C REATIVA; PBO, PLACEBO; SF-36 PCS, COMPONENTE FÍSICO DO SF+36; TNFi, INIBIDOR DO FATOR DE NECROSE TUMORAL; <i>Week</i> , SEMANA.	43
FIGURA 11 - RESULTADOS DO ESTUDO DE EXTENSÃO DOS ENSAIOS COAST	44
FIGURA 12 - RESULTADO NMA - ALTERAÇÃO ESCORE BASFI.	45
FIGURA 13 - RESULTADO NMA - PROTEÍNA C REATIVA.	47
FIGURA 14 - PRINCIPAIS RESULTADOS DE SEGURANÇA DO ESTUDO COAST-V	48

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à demanda pela incorporação do **ixequizumabe** para o tratamento de espondiloartrite axial em indivíduos falhos ao tratamento convencional com anti-inflamatórios não esteroidais no Sistema Único de Saúde (SUS), proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS, em função do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondilite Ancilosante (referida atualmente como espondiloartrite axial radiográfica). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a relação de custo-efetividade e o impacto orçamentário relacionados ao tratamento da referida população com ixequizumabe.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ixequizumabe.

Indicação: Tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica (antes referida como espondilite anquilosante ou ancilosante) e não radiográfica que não responderam à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS.

Introdução: A espondiloartrite axial é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que acomete preferencialmente a coluna vertebral. O tratamento da doença tem por objetivo aliviar os sintomas, melhorar a capacidade funcional, manter a capacidade laboral e/ou escolar, diminuir as complicações e prevenir ao máximo o dano esquelético do indivíduo, e inclui drogas de diferentes classes (anti-inflamatórios não esteroidais – AINE, glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença) que são utilizadas de acordo com a gravidade da doença.

Pergunta: Em relação aos medicamentos biológicos disponíveis no SUS, ixequizumabe é eficaz e seguro em pacientes com espondiloartrite axial, radiográfica ou não radiográfica, que não tenham respondido à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides)?

Síntese das evidências: A evidência encontrada para a população diagnosticada com a forma radiográfica da doença foi composta por um ensaio clínico e três revisões sistemáticas. Observou-se que não há diferença estatisticamente significativa quando são comparados os efeitos dos tratamentos de todos os biológicos já incorporados ao SUS com ixequizumabe. Para o desfecho ASAS40, na comparação entre ixequizumabe e as outras tecnologias não foram observadas diferenças estatísticas: ixequizumabe versus certolizumabe (risco relativo 1,49 [IC95% 0,88-2,52]), infliximabe (1,51 [IC95% 0,84-2,72]), golimumabe (1,06 [0,67-1,64]), adalimumabe (0,98 [0,67-1,45]), etanercepte (1,07 [IC95% 0,70-1,63]). Resultados semelhantes foram observados para a população com a forma não radiográfica em metanálises indiretas conduzidas pelos autores deste relatório. Para essa população foi identificado um único ensaio clínico randomizado no qual se comparou ixequizumabe com placebo. Para o desfecho ASAS40, o tratamento com ixequizumabe foi associado a melhor resultado (risco relativo 1,99 [IC95% 1,29-3,07]). Em relação à segurança para ambas as populações, não houve diferença estatisticamente significativa entre as intervenções, a não ser na incidência de infecções. A certeza da evidência foi baixa na comparação entre ixequizumabe e os demais comparadores ativos, e moderada na comparação com placebo.

Avaliação Econômica (AE): O tratamento com ixequizumabe foi associado a desempenho semelhante em termos de eficácia e segurança em relação aos demais medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe), e, portanto, foi desenvolvida uma análise de custo-minimização. O horizonte temporal foi de 2 anos, sendo calculados os custos dos medicamentos para o primeiro e ano subsequente, pelo fato de que alguns dos comparadores possuem dose inicial e de manutenção diferentes. Foi considerado apenas o custo de aquisição dos medicamentos. Como resultado da análise principal observou-se que o custo de ixequizumabe, tanto no primeiro ano, como no ano subsequente, foi superior a todos os demais medicamentos biológicos em comparação, com a diferença de custo anual variando entre 44 mil reais e 54 mil reais (a depender do comparador).

Análise de Impacto Orçamentário (AIO): Por demanda aferida, foi identificado que para o primeiro ano de análise, o número de pacientes em uso de medicamentos biológicos para o tratamento de espondilite anquilosantes seria de 38.806 pacientes; para os anos subsequentes, considerou-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

se uma incidência de 3 mil novos usuários de medicamentos biológicos a cada ano. Para a definição do *market share* do cenário alternativo também foram consideradas essas informações. O *market share* do ixequizumabe foi de 3% no primeiro ano, chegando a 10% no quinto ano de análise (*market share* dos comparadores no cenário alternativo variou entre: 42-45% para o adalimumabe, 18-19,5% etanercepte, 8-9,5% infliximabe, 13-14,5% golimumabe, e 9-9,5% certolizumabe). Utilizando os dados da análise principal, observa-se que a incorporação de ixequizumabe no SUS para indicação proposta tem como resultado um incremento de custos. O impacto orçamentário incremental foi de R\$ 58 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 105 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 436 milhões em cinco anos.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a chamada pública nº 42/2023 para inscrição de participantes para a perspectiva do paciente, durante o período de 10/11/2023 a 20/11/2023, e 18 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. Durante o seu relato, a representante, diagnosticada com espondilite anquilosante há cinco anos, relatou que o uso do ixequizumabe controlou os sintomas e teve impactos positivos na sua qualidade de vida, permitindo-lhe, atualmente, retomar suas atividades diárias, como caminhar e trabalhar.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas 4 (quatro) tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com adultos com EpA radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (AINE). Um inibidor de IL-17 (bimequizumabe) e três inibidores da Jak: filgotinibe, tofacitinibe e upadacitinibe. Estes dois últimos possuem registro na Anvisa e EMA, enquanto o bimequizumabe na EMA para a população deste relatório

Recomendações internacionais: Foram encontradas recomendações do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Reino Unido) e CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - Canadá) recomendando o ixequizumabe para tratamento da espondiloartrite. Não foram encontradas avaliações da ixequizumabe na SMC (*Scottish Medicines Consortium* – SMC - Escócia) e PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália) para a indicação em questão.

Considerações finais: De forma geral, não foram identificadas diferenças em termos de eficácia e segurança na comparação entre ixequizumabe e outros biológicos disponíveis no SUS. O resultado da análise de custo-minimização demonstrou que o custo de ixequizumabe, tanto no primeiro ano, como no ano subsequente, foi superior a todos os demais medicamentos biológicos em comparação, com a diferença de custo anual variando entre 44 mil reais e 54 mil reais (a depender do comparador). Além disso, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 58 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 105 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 436 milhões em cinco anos.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 128ª Reunião Ordinária, realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides). Consideraram-se elevadas as estimativas de custo incrementais nas análises de custo-minimização e de impacto orçamentário.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Sumário

1	APRESENTAÇÃO.....	9
2	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3	RESUMO EXECUTIVO	10
4	INTRODUÇÃO	13
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	13
4.2	Diagnóstico e tratamento recomendado	14
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
5.1	Características gerais.....	17
5.2	Preço da tecnologia	19
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	24
6.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	29
6.3	Qualidade geral das evidências	30
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	49
7.1	Avaliação econômica	49
7.2	Análise de impacto orçamentário	54
8	PERSPECTIVA DO PACIENTE	58
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	59
10	ACEITABILIDADE	62
11	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	62
12	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	63
13	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
14	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	64
15	REFERÊNCIAS.....	65
	APÊNDICE 1 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	69
	APÊNDICE 2 – PATENTES.....	72

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A espondiloartrite axial (EpA) é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que acomete preferencialmente a coluna vertebral, mas também articulações periféricas, ênteses (conexões de tendões ou ligamentos ao osso) e locais extra articulares, como o olho e o intestino. É caracterizada por dor e enrijecimento das articulações (anquilose) com inflamação nas inserções dos tendões, provocando danos estruturais irreversíveis das articulações sacroilíacas e espinhais, que cursam com alterações radiográficas e formação óssea excessiva. Dessa forma, os pacientes apresentam dor intensa, rigidez e limitação funcional progressiva. A evolução da artropatia pode levar à fusão espinhal e causar incapacidade extrema, com perda de mobilidade da coluna vertebral, pelve e região lombar (1–5).

Nas formas mais iniciais da doença, nas quais o dano estrutural é menor ou inexistente, muitas vezes não perceptível em radiografias; mas detectável em ressonância magnética, em que os sinais inflamatórios articulares, como sacroileíte, podem ser visualizadas. Essas formas podem ser classificadas genericamente como espondiloartrites axiais, as quais compreendem tanto a EpA radiográfica (anteriormente conhecida como espondilite anquilosante ou ancilosante) quanto a EpA não radiográfica. A principal diferença entre as duas é a presença ou a ausência de alterações estruturais na coluna e nas articulações sacrilíacas, definidas e identificáveis por radiografia (6).

As manifestações clínicas incluem sintomas axiais, como dor lombar inflamatória, e sintomas periféricos, como artrite, entesite e dactilite. O sintoma inicial da EpA costuma ser lombalgia, caracterizada por dor noturna, de início insidioso, que não melhora com repouso (mas melhora com exercícios) (6). A doença esquelética pode ser acompanhada também por manifestações extra-articulares, como uveíte, psoríase, doença inflamatória intestinal, insuficiência aórtica, distúrbios de condução cardíaca, fibrose de lobos pulmonares superiores, compressão nervosa ou neurite, nefropatia ou amiloidose renal secundária. A primeira é a manifestação extra esquelética mais comum, acometendo até 40% dos pacientes (1,7,8).

A gravidade da artralgia, da rigidez, a limitação da flexibilidade e o grau de incapacidade variam entre os pacientes. Contudo, a progressão da doença leva à deterioração da qualidade de vida dos pacientes, que os impõem carga física e social substancial (6). Muitos pacientes jovens sofrem com a perda progressiva de sua capacidade laboral, o que pode resultar em aposentadoria precoce, gerando custos adicionais à previdência e importante ônus socioeconômico (5).

Desta forma, o tratamento da doença tem por objetivo aliviar os sintomas, melhorar a capacidade funcional, manter a capacidade laboral e/ou escolar, diminuir as complicações e prevenir ao máximo o dano esquelético do indivíduo (7). A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e oportuno para o atendimento especializado são os requisitos necessários para um bom resultado terapêutico e prognóstico dos casos (1).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

A EpA acomete cerca de 0,1 a 1,5% da população, com importante variação geográfica da prevalência e das principais manifestações clínicas e fenotípicas (9–12).

Em geral, tem início no final da adolescência ou na idade adulta, entre os 20 e 45 anos de idade, com predileção pelo sexo masculino na proporção de 3:1 (13,14). Cerca de 20% a 25% dos indivíduos têm história familiar positiva para alguma das doenças do espectro das espondiloartrites. O antígeno HLA-B27 está fortemente correlacionado com o aparecimento da doença, e um teste positivo para esse marcador é encontrado em 80% a 98% dos casos (12,15). No Brasil, os portadores do antígeno HLA-B27 representam cerca de 60% dos pacientes (1,16–18). A artropatia também é mais comum em caucasianos (9,13).

Um levantamento epidemiológico mostrou que as taxas de EpA nos Estados Unidos variaram de 0,2% a 0,55% (19). Já um estudo chinês apontou incidência média de 0,2% a 0,3% na China (20,21). Uma revisão sistemática apontou prevalência média da doença por 10.000 indivíduos (a partir de 36 estudos elegíveis) de 23,8 na Europa; 16,7 na Ásia; 31,9 na América do Norte; 10,2 na América Latina e 7,4 na África, com número estimado de casos de 1,30 a 1,56 milhão na Europa e de 4,63 a 4,98 milhões na Ásia. Estimativas adicionais, ponderadas pelo tamanho dos estudos, foram calculadas como 18,6; 18,0 e 12,2 para Europa, Ásia e América Latina, respectivamente (22). No Brasil, a prevalência variou entre 2,6 e 19,0 casos por 10.000. Contudo, as estimativas foram baseadas em um número limitado de estudos com dados provenientes do Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE) e do Registro Ibero-Americano de Espondiloartrites (RESPONDIA) (23–26). De forma geral, estima-se que 1 em cada 200 pessoas seja acometida pela doença, tornando-se um importante problema de saúde e socioeconômico (27).

4.2 Diagnóstico e tratamento recomendado

No PCDT vigente, para diagnóstico da doença inicial (isto é, pacientes sem manifestação de dano estrutural), é utilizado o critério ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*). Já para a doença estabelecida, consta o critério modificado de Nova Iorque. Pacientes com alterações radiográficas e doença avançada devem apresentar, ao menos, um critério clínico e um critério radiográfico.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondilite Ancilosante atual, publicado em outubro de 2018 (Portaria nº 25, de 22/10/2018) e que está em atualização, contempla os seguintes CIDs:

- M45 Espondilite ancilosante
- M46.8 Outras espondilopatias inflamatórias especificadas.

Importante frisar que, na época da publicação do atual PCDT, não foi utilizada a nova nomenclatura para nomear o documento, embora o protocolo cite a nova terminologia quando informa a qual população se destinam as recomendações: “*tratamento de pacientes com EA ou*

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

com espondiloartrite axial não radiográfica que apresentam manifestações músculo-esqueléticas (axiais ou periféricas)”. Logo, o PCDT atual acaba excluindo pacientes com a forma não radiográfica sem manifestações músculo-esqueléticas.

Segundo o protocolo, “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”.

Neste sentido, as recomendações do PCDT sobre o tratamento são descritas literalmente a seguir:

“A conduta ideal para EA inclui tratamentos não medicamentoso e medicamentosos combinados. (...) O tratamento não medicamentoso é essencial e deve ser sempre considerado. Seus dois princípios fundamentais são a educação do paciente e a realização de exercícios físicos. (...)

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). (...)

A injeção intra-articular de glicocorticoides nas sacroilíacas pode trazer benefício de curto a médio prazo, sendo opção terapêutica para os casos não responsivos ao uso de AINE e com dor isolada nas sacroilíacas.

A - O tratamento da lombalgia inflamatória e da entesite, especialmente aquela documentada por exame de imagem, deve respeitar o seguinte protocolo:

- no diagnóstico, se escore ASDAS < 2,1 ou BASDAI < 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático (AINE) e implementar medidas não medicamentosas;
- no diagnóstico, se o escore ASDAS > 2,1 ou BASDAI > 4, deve-se prescrever AINE conforme esquemas de administração;
- se houver falha com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por outro AINE;
- considerar a infiltração da entesite, se possível, ao longo do acompanhamento do paciente;
- se houver falha com dois AINE diferentes em doses adequadas por 3 meses no total (1 a 2 meses com o primeiro AINE e 1 a 2 meses com o segundo AINE), deve-se considerar o uso de anti-TNF na lombalgia inflamatória ou na entesite confirmada por exame de imagem (ressonância magnética ou ultrassonografia);
- 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.
- Considera-se falha a ausência de redução de pelo menos 1,1 ponto na escala ASDAS ou ausência de redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos na escala BASDAI).

A seguir, está apresentado o fluxograma de espondilite anquilosante (manifestação axial).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

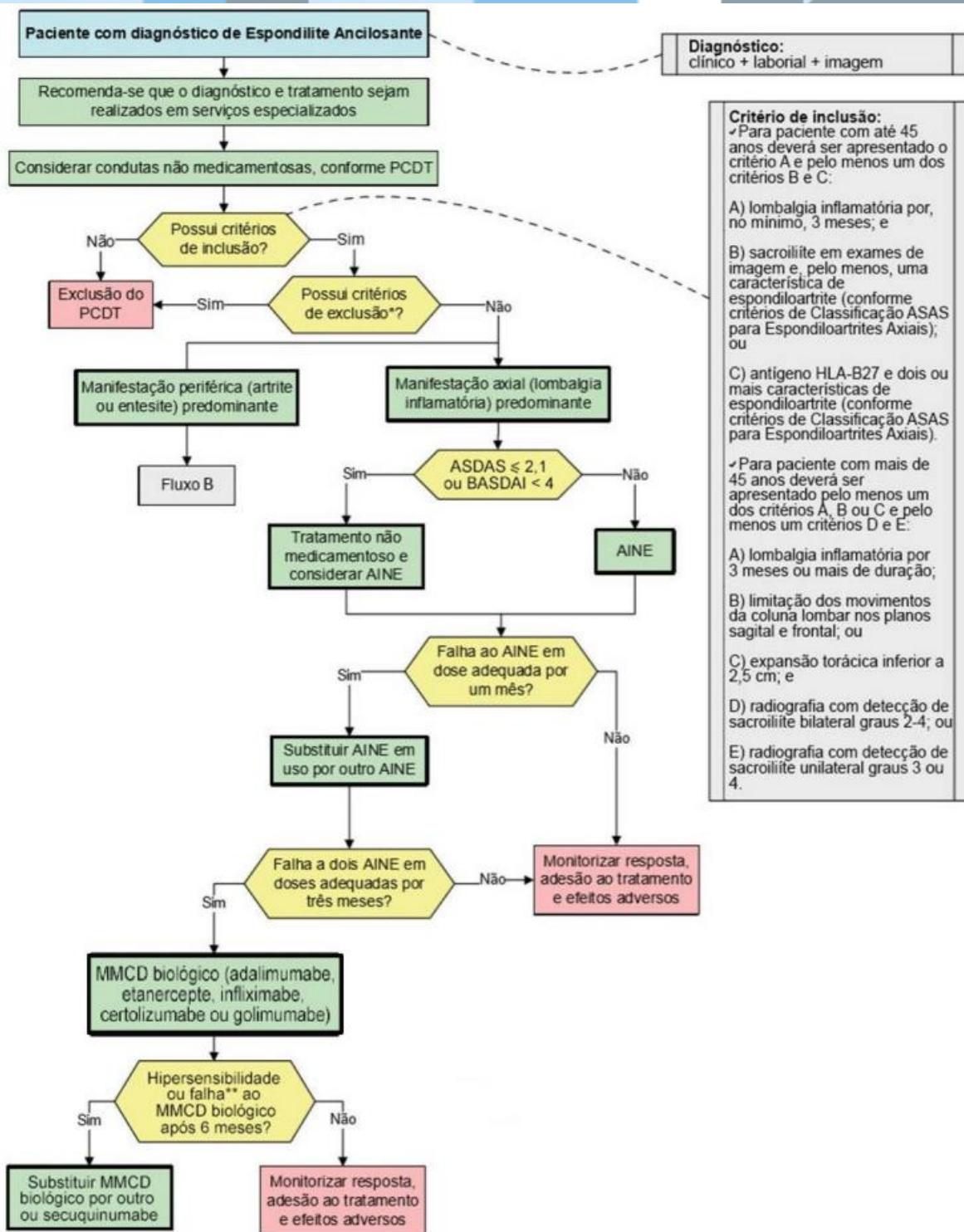


Figura 1. Fluxograma de espondilite ancilosante (manifestação axial). Legenda: *Hipersensibilidade ou contraindicação absoluta. **Falha: ASDAS $\geq$ 2,1 ou BASDAI 4 e diário na coluna EVA (escala visual analógica) $>$ 4. Obs: Em caso de recidiva após interrupção de tratamento, retomar o tratamento segundo o PCDT. **Fonte:** Brasil 2018 (1)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O texto a seguir foi extraído integralmente da bula registrada na Anvisa:

Ixequizumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humanizado de imunoglobulina G subclasse 4 (IgG4) com atividade neutralizante contra IL-17A.

Mecanismo de ação: ixequizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga com alta afinidade (< 3 pM) e especificidade à interleucina 17A (IL-17A), uma citocina pró-inflamatória. Níveis elevados de IL-17A têm sido relacionados na patogênese de uma variedade de doenças autoimunes. Na psoríase, o ligante IL-17A desempenha um papel importante na condução do excesso de proliferação e ativação de queratinócitos. A neutralização da IL-17A pelo ixequizumabe inibe essas ações. Ixequizumabe não se liga às moléculas IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ou IL-17F.

Mais informações são apresentadas no quadro abaixo.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da ixequizumabe, segundo informações da bula (28).

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ixequizumabe
Apresentação	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe
Detentor do registro	Eli Lilly® do Brasil Ltda
Fabricante	Eli Lilly and Company® - Indianápolis - EUA
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional. Tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica ativa não responsivos ao tratamento convencional com anti-inflamatórios não esteroidais.
Posologia e Forma de Administração	EA Radiográfica: A dose recomendada é 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas. Para pacientes que tiverem uma resposta inadequada ou sejam intolerantes a pelo menos um inibidor do TNF, a dose de 160 mg (duas injeções de 80 mg) por injeção subcutânea na semana 0, seguida por 80 mg a cada 4 semanas pode ser considerada.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	EA Não-radiográfica: A dose recomendada é 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas. cDMARDs e/ou analgésicos podem ser usados durante o tratamento
Patente	PI0619792-2 (produto; vigência prevista até 05/12/2026); BR112014021308 9 (formulação; vigência prevista até 01/03/2033)*

Fonte: Bula do medicamento ixequizumabe registrada na Anvisa (28). Legenda: * Para mais informações consultar o Apêndice 2.

O texto a seguir foi extraído integralmente da bula registrada na Anvisa (28):

Contraindicações, precauções e advertências:

- Infecções: o tratamento com ixequizumabe está associado a um aumento da taxa de infecções, como infecção do trato respiratório superior, candidíase oral, conjuntivite e infecções por tinea. Ixequizumabe deve ser usado com cautela em pacientes com infecção crônica ou infecção ativa clinicamente importante, tais como os tratados para HIV, HBV e HCV.
- Tuberculose: ixequizumabe não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa (TB).
- Hipersensibilidade: reações graves de hipersensibilidade, incluindo alguns casos de anafilaxia, angioedema e urticária, foram relatadas. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de ixequizumabe deve ser interrompida imediatamente e o tratamento apropriado deve ser iniciado.
- Doença inflamatória intestinal: casos novos ou exacerbações da doença de Crohn e colite ulcerativa foram relatados. Recomenda-se precaução ao prescrever ixequizumabe para pacientes com doença inflamatória intestinal, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.
- Imunizações: antes do início da terapia com ixequizumabe, considerar a conclusão de todas as imunizações adequadas à idade de acordo com as diretrizes atuais de imunização. Ixequizumabe não deve ser utilizado com vacinas vivas. Não estão disponíveis dados sobre a resposta imunológica à administração de vacinas vivas durante o tratamento com ixequizumabe.
- Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: estudos não-clínicos não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico do ixequizumabe.
- Uso durante a gravidez e amamentação (Categoria B): Não existem dados suficientes em humanos para estabelecer a segurança de ixequizumabe durante a gravidez. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de ixequizumabe durante a gravidez. Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

eficaz durante o tratamento com ixequizumabe e durante pelo menos 10 semanas após o tratamento.

- Eventos adversos: As reações adversas relatadas pelos participantes dos ensaios clínicos são as seguintes: infecções do trato respiratório superior, reações no local da injeção, dor orofaríngea, náusea, infecção por tinea, influenza, rinite, celulite, urticária, neutropenia, candidíase oral, trombocitopenia, conjuntivite, doença inflamatória intestinal.

5.2 Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (29), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (30). Foram considerados os menores preços de compras públicas e praticados em pregões. Foi considerado o preço máximo de venda ao governo (PMVG) (ICMS 18%) encontrado para ixequizumabe para as apresentações correspondentes (

Quadro 2).

Quadro 2: Preço do ixequizumabe.

Medicamento	Apresentação	Preço unitário mínimo em compras públicas*	Preço apresentação CMED – PMVG 18% (11/2023)
IXEQUIZUMABE	80MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1ML	R\$ 4.497,04	R\$ 5.340,10

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço máximo de venda ao governo. *BPS: Busca inicial em 07 de novembro de 2022 (últimos 18 meses, base SIASG). Realização de nova busca em novembro de 2023, sem resultados adicionais.

O medicamento também está disponível na forma injetável com caneta aplicadora, entretanto, não foi identificado registro de compra pública no BPS. O preço dessa apresentação na lista da CMED, atualizada em 23/10/2023, é o mesmo descrito anteriormente (Quadro 2).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para responder à pergunta de pesquisa “Em relação aos medicamentos biológicos disponíveis no SUS, ixequizumabe é eficaz e seguro em pacientes com espondiloartrite axial, radiográfica ou não radiográfica, que não tenham respondido à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides)?”, um parecer técnico-científico foi conduzido. A pergunta, estruturada segundo o acrônimo PICOS é descrita abaixo (**Quadro 3**).

Quadro 3: Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, *outcomes* [desfechos] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Pacientes com diagnóstico de espondiloartrite axial (radiográfica ou não radiográfica) que não tenham respondido à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides)
Intervenção	Ixequizumabe na dose recomendada de 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas.
Comparadores	Adalimumabe Etanercepte Infliximabe Golimumabe Certolizumabe pegol
Desfechos (Outcomes)	Primários: Resposta Clínica (ASAS20 e ASAS40) Eventos adversos grave e descontinuação por eventos adversos Secundários: Patient Reported Outcomes – PROs (i.e., BASDAI, ASDAS, incapacidade, mobilidade, ganho de função, qualidade de vida, dor e fadiga) Artroplastia total de quadril (necessidade de prótese de quadril)
Tipos de estudos (Study types)	Revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados

Fonte: Elaboração própria. Legenda: EpA: espondiloartrite axial.

Entre os estudos incluídos na busca sistematizada deste PTC estão dois ensaios clínicos pivotais sobre o ixequizumabe (31,32) (6 registros no total; demais referências (33–36)) para as duas populações de interesse (espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica) e três revisões sistemáticas com meta-análise (37–39) que se enquadraram nos critérios de inclusão deste parecer. Nas revisões sistemáticas incluídas avaliou-se a eficácia de tratamentos com ixequizumabe em pacientes com espondiloartrite axial radiográfica em população mista, incluindo tanto falhos de tratamentos prévios com anti-inflamatórios não esteroidais quanto falhos de medicamentos biológicos anti-TNF. Dessa forma essas revisões sistemáticas contêm evidência indireta sobre a eficácia de tratamentos com ixequizumabe em indivíduos falhos a anti-inflamatórios não esteroidais que é a população alvo deste parecer.

As características dos estudos selecionados são mostradas separadamente por população: espondiloartrite axial não radiográfica, axial radiográfica e mista (**Quadro 4**).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



Importante destacar que nos ensaios clínicos, os tratamentos com ixequizumabe foram comparados a placebo, porém, como se trata de uma doença crônica e sem cura, os pacientes nos grupos placebo continuaram seus tratamentos de base durante o estudo, conforme acompanhamento médico, o que incluía os cDMARDs (exceção do COAST-V, de acordo com os protocolos dos estudos) e AINEs (exceção do COAST-X).

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Quadro 4. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada com participantes com espondiloartrite axial radiográfica, não radiográfica e mista, separados por tipo de estudo, em ordem crescente de publicação.

ECRs							
Estudo	Desenho do estudo	Características gerais da população	Alternativas comparadas	N participantes	Tempo de seguimento	Desfechos	Financiamento
van der Heijde <i>et al.</i> , 2018 (31) COAST-V	ECR Fase 3, duplo-cego, placebo-controlado com braço ativo	Adultos com <u>EpA radiográfica</u> sem resposta ou intolerantes aos cDMARDs e sem experiência prévia com biológicos	Ixequizumabe SC 80 mg cada 2 sem Ixequizumabe SC 80mg cada 4 sem Adalimumabe 40mg a cada 2 sem Placebo	83 81 90 87	16 semanas (período randomizado) 52 semanas (período re-randomizado, somente braços da intervenção)	ASAS40 ASAS20 BASDAI50 ASDAS<1,3 (doença inativa) ASDAS<2,1 EAs EAs relacionados ao tratamento	Eli Lilly
Deodhar <i>et al.</i> , 2020 (32) COAST X	ECR Fase 3, duplo-cego, placebo-controlado	Adultos com <u>EpA não radiográfica</u> com resposta inadequada ou intolerância aos AINEs	Ixequizumabe SC 80 mg cada 2 sem Ixequizumabe SC 80mg cada 4 sem Placebo	102 96 105	16 semanas (período randomizado) 52 semanas (período seguimento)	ASAS40 ASDAS-CRP BASDAI PARCC SF36 PCS ASDAS<2,1 (inativo ou baixa atividade da doença) EAs EAs relacionados ao tratamento	Eli Lilly
Revisões Sistemáticas com meta-análise							
Estudo	Desenho do estudo	Características gerais da população	Alternativas comparadas	N participantes e de estudos	Tempo de seguimento considerado	Desfechos	Financiamento
Truong <i>et al.</i> , 2021 (37)	RS com MA Abordagem meta-analítica com efeitos randômicos ou fixos, a depender da heterogeneidade	<u>Espondiloartrite axial radiográfica e não-radiográfica e espondiloartrite periférica. Falhos de</u>	bDMARDs Placebo	N= 6.018 2 ECRs (376 ixe vs. 191 placebo) 1 ECR (2559 anti-TNF vs. 1697 placebo)	16 sem	Casos de Doença inflamatória intestinal	Novartis Pharmaceuticals Australia

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

<u>tratamento prévio com anti-inflamatórios não esteroidais e biológicos.</u>							
Deodhar <i>et al.</i> , 2020 (38)	NMA	Espondilite anquilosante. <u>Falhos de tratamento prévio com anti-inflamatórios não esteroidais e biológicos.</u>	Medicamentos biológicos e outras moléculas atuais e em investigação	30 ECRs	12-16 sem	ASAS20 Proteína C reativa BASFI	Janssen Scientific Affairs, LLC
Cao <i>et al.</i> , (2022) (39)	NMA No geral, apresentou os resultados no artigo por classe. Entretanto o material suplementar do artigo dispõe parte dos resultados por medicamento.	Espondilite anquilosante. <u>Falhos de tratamento prévio com anti-inflamatórios não esteroidais e biológicos.</u>	bDMARDs Placebo	47 ECRs (n=8995)	-	ASAS40 Eventos graves	National Key R&D Program of China, National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Hunan Province Fundamental Research Funds for the Central Universities of Central South University

FONTE: Elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados de eficácia disponíveis para os desfechos priorizados em comparações diretas para a EpA radiográfica e não radiográfica são descritos na **Tabela 1**. Observa-se que tratamentos com ixequizumabe foram mais eficazes que a administração de placebo para os desfechos ASAS20 e ASAS40 tanto para a população com espondiloartrite axial radiográfica (van der Heijde *et al.*, 2018), quanto com espondiloartrite axial não radiográfica (Deodhar *et al.*, 2020).

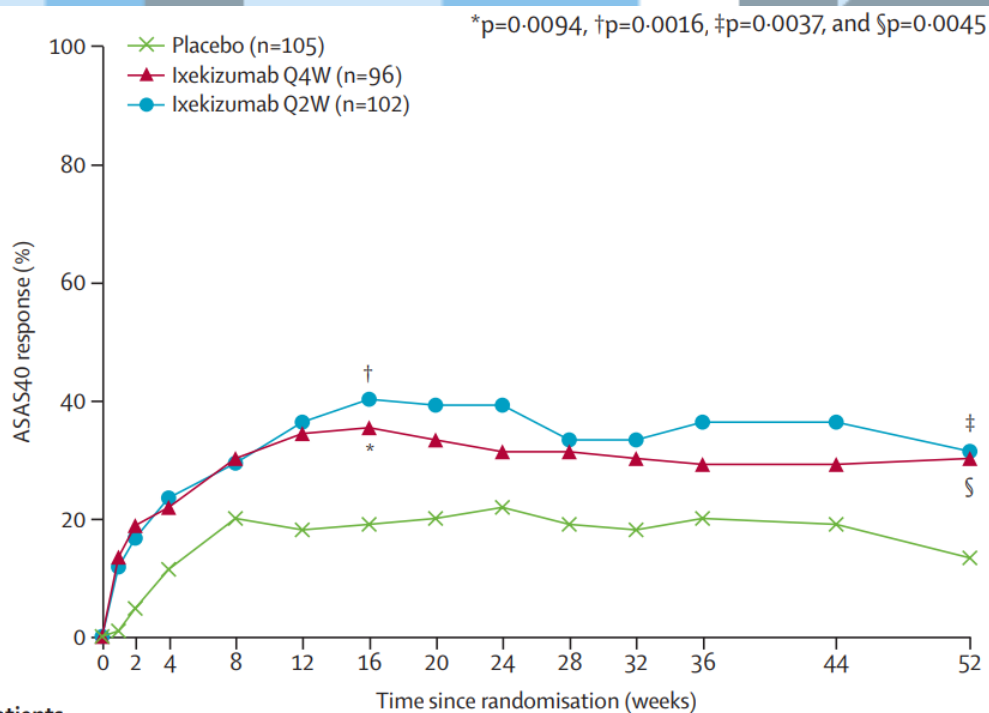
Tabela 1: Resultados de ixequizumabe para desfechos relativos à eficácia para espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica.

Estudo	Acompanhamento fase randomizada	Intervenções	N pts com evento	N pts total	% com evento	Valor de p em relação ao placebo
ASAS20						
van der Heijde <i>et al.</i> , 2018	16 sem	Ixe 2 sem	57	83	69%	0,0002
		Ixe 4 sem	52	81	64%	0,0015
		Placebo	35	87	40%	-
COAST-V						
ASAS40						
van der Heijde <i>et al.</i> , 2018	16 sem	Ixe 2 sem	43	83	52%	<0,0001
		Ixe 4 sem	39	81	48%	<0,0001
		Placebo	16	87	18%	-
COAST-V						
Deodhar <i>et al.</i> , 2020	16 sem	Ixe 2 sem	41	102	40%	0,0016
		Ixe 4 sem	34	96	35%	0,094
		Placebo	20	105	19%	-
COAST X						

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** OR: *Odds Ratio*; DM: diferença média; IC: intervalo de confiança; Ixe: ixequizumabe; N pts: número de pacientes. **Nota:** espondiloartrite axial radiográfica: estudo COAST-V; espondiloartrite axial não radiográfica: estudos COAST-X.

Adicionalmente, o grupo de Deodhar (2020) (32) também publicou os dados para o desfecho ASAS 40 após 52 semanas, conforme apresentado abaixo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



Number of patients													
	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	44	52
Placebo	..	..	..	..	..	99	55	50	43	43	39	36	34
Ixekizumab Q4W	..	..	..	..	..	96	68	64	63	59	56	54	53
Ixekizumab Q2W	..	..	..	..	..	98	73	64	61	60	58	56	52

Figura 2. Desfecho ASAS 40 até 52 semanas no estudo COAST-X (espondiloartrite axial não radiográfica). **Fonte:** Deodhar *et al.*, (2020) (32)

Nas revisões sistemáticas dos grupos de Deodhar (2020) e Cao (2022) avaliou-se o uso de ixekizumabe em pacientes com espondiloartrite axial radiográfica, falhos a tratamentos prévios com anti-inflamatórios não esteroidais ou medicamentos biológicos. Os resultados estão apresentados a seguir individualmente para os desfechos primários deste PTC.

Os resultados da revisão sistemática com metanálise em rede de Deodhar *et al.*, (2020) (38) indicaram não haver diferença estatística entre as médias dos efeitos dos tratamentos com ixekizumabe 80 mg (Q2W ou Q4W) e com os comparadores adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe para os desfechos ASAS20 (**Figura 3 – efeitos relativos em destaque vermelho**), alteração do escore BASFI e proteína C reativa.

Cao *et al.*, (2022) (39) apresentaram os resultados para o desfecho ASAS40. Na comparação com placebo, o tratamento com ixekizumabe foi mais eficaz para o desfecho ASAS40 (RR 2,41 [IC95% 1,73-3,34]). Por outro lado, na análise entre ixekizumabe e os comparadores ativos (versus adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe) não foram observadas diferenças estatísticas (**Figura 4 -efeitos relativos em destaque vermelho**).



Cer	-0.72 (-1.82,0.38)	-2.23 (-5.36,0.90)	-0.44 (-1.51,0.62)	-0.89 (-2.01,0.23)	-0.29 (-1.41,0.83)	-0.45 (-1.44,0.55)	-0.61 (-4.57,3.36)	-0.59 (-3.48,2.29)	0.49 (-2.80,3.79)	-1.05 (-2.60,0.50)	-1.32 (-3.83,1.20)	-1.30 (-3.81,1.21)	-0.71 (-1.84,0.41)	-1.24 (-2.81,0.33)	1.00 (-2.13,4.13)	-0.61 (-1.45,0.24)
0.99 (0.52,1.87)	Inf	-1.51 (-4.61,1.58)	0.27 (-0.67,1.22)	-0.17 (-1.18,0.84)	0.43 (-0.58,1.44)	0.27 (-0.57,1.11)	0.11 (-3.83,4.05)	0.12 (-2.72,2.97)	1.21 (-2.05,4.47)	-0.33 (-1.81,1.14)	-0.60 (-3.07,1.87)	-0.58 (-3.04,1.88)	0.00 (-1.00,1.01)	-0.53 (-2.02,0.97)	1.72 (-1.37,4.81)	0.11 (-0.58,0.81)
1.04 (0.42,2.58)	1.05 (0.41,2.72)	Bim	1.79 (-1.30,4.87)	1.34 (-1.76,4.44)	1.94 (-1.16,5.04)	1.78 (-1.28,4.84)	1.63 (-3.29,6.54)	1.64 (-2.45,5.72)	2.72 (-1.66,7.11)	1.18 (-2.10,4.46)	0.91 (-2.92,4.75)	0.93 (-2.90,4.76)	1.52 (-1.59,4.62)	0.99 (-2.31,4.28)	3.24 (-1.03,7.50)	1.63 (-1.39,4.64)
1.42 (0.86,2.34)	1.44 (0.82,2.53)	1.36 (0.57,3.23)	Gol	-0.45 (-1.42,0.53)	0.15 (-0.82,1.13)	-0.01 (-0.84,0.82)	-0.16 (-4.09,3.77)	-0.15 (-2.98,2.68)	0.94 (-2.31,4.18)	-0.61 (-2.06,0.84)	-0.88 (-3.33,1.58)	-0.86 (-3.30,1.59)	-0.27 (-1.25,0.71)	-0.80 (-2.27,0.67)	1.45 (-1.63,4.53)	-0.16 (-0.81,0.48)
1.49 (0.88,2.52)	1.51 (0.84,2.72)	1.43 (0.60,3.44)	1.05 (0.67,1.64)	Ixe	0.60 (-0.29,1.49)	0.44 (-0.46,1.34)	0.28 (-3.66,4.23)	0.30 (-2.56,3.15)	1.38 (-1.88,4.65)	-0.16 (-1.65,1.33)	-0.43 (-2.91,2.05)	-0.41 (-2.88,2.06)	0.18 (-0.87,1.22)	-0.35 (-1.87,1.16)	1.89 (-1.21,4.99)	0.28 (-0.45,1.02)
1.46 (0.88,2.44)	1.48 (0.84,2.64)	1.41 (0.59,3.36)	1.03 (0.68,1.57)	0.98 (0.67,1.45)	Ada	-0.16 (-1.05,0.74)	-0.31 (-4.26,3.63)	-0.30 (-3.16,2.55)	0.78 (-2.48,4.05)	-0.76 (-2.25,0.73)	-1.03 (-3.51,1.45)	-1.01 (-3.48,1.46)	-0.42 (-1.46,0.62)	-0.95 (-2.46,0.56)	1.30 (-1.80,4.40)	-0.31 (-1.04,0.42)
1.59 (0.97,2.60)	1.61 (0.98,2.64)	1.53 (0.65,3.60)	1.12 (0.75,1.67)	1.07 (0.70,1.63)	1.09 (0.72,1.63)	Eta	-0.16 (-4.07,3.75)	-0.15 (-2.95,2.66)	0.94 (-2.28,4.16)	-0.60 (-2.00,0.80)	-0.87 (-3.30,1.56)	-0.85 (-3.27,1.57)	-0.27 (-1.01,0.48)	-0.80 (-2.22,0.63)	1.45 (-1.60,4.51)	-0.16 (-0.68,0.37)
1.61 (0.74,3.51)	1.63 (0.72,3.72)	1.55 (0.54,4.43)	1.14 (0.55,2.34)	1.08 (0.52,2.27)	1.10 (0.53,2.28)	1.01 (0.50,2.07)	Net	0.01 (-4.75,4.77)	1.10 (-3.92,6.11)	-0.44 (-4.53,3.64)	-0.71 (-5.26,3.83)	-0.69 (-5.23,3.85)	-0.11 (-4.06,3.84)	-0.64 (-4.73,3.46)	1.61 (-3.30,6.52)	-0.00 (-3.88,3.88)
1.77 (0.87,3.58)	1.79 (0.85,3.81)	1.70 (0.63,4.61)	1.25 (0.66,2.38)	1.19 (0.61,2.30)	1.21 (0.63,2.31)	1.11 (0.59,2.10)	1.10 (0.46,2.64)	Upa	1.09 (-3.12,5.30)	-0.46 (-3.50,2.59)	-0.72 (-4.36,2.91)	-0.70 (-4.33,2.93)	-0.12 (-2.97,2.74)	-0.65 (-3.71,2.41)	1.60 (-2.48,5.68)	-0.01 (-2.77,2.75)
1.79 (0.76,4.21)	1.81 (0.74,4.44)	1.72 (0.57,5.20)	1.26 (0.56,2.82)	1.20 (0.53,2.73)	1.22 (0.54,2.74)	1.13 (0.51,2.50)	1.11 (0.41,3.02)	1.01 (0.39,2.60)	Fil	-1.54 (-4.98,1.89)	-1.81 (-5.78,2.15)	-1.79 (-5.75,2.17)	-1.21 (-4.47,2.06)	-1.74 (-5.18,1.71)	0.51 (-3.87,4.89)	-1.10 (-4.28,2.08)
1.92 (1.09,3.36)	1.94 (1.05,3.60)	1.84 (0.75,4.53)	1.35 (0.84,2.16)	1.29 (0.78,2.14)	1.31 (0.80,2.13)	1.21 (0.75,1.92)	1.19 (0.55,2.56)	1.08 (0.54,2.15)	1.07 (0.46,2.48)	Sec	-0.27 (-2.97,2.43)	-0.25 (-2.94,2.45)	0.34 (-1.16,1.83)	-0.19 (-2.05,1.66)	2.05 (-1.23,5.33)	0.44 (-0.86,1.74)
2.08 (1.03,4.20)	2.11 (1.00,4.47)	2.01 (0.74,5.41)	1.47 (0.78,2.79)	1.40 (0.73,2.70)	1.42 (0.75,2.71)	1.31 (0.70,2.46)	1.29 (0.54,3.10)	1.18 (0.53,2.64)	1.17 (0.45,2.99)	1.09 (0.55,2.16)	Tof	0.02 (-3.32,3.36)	0.60 (-1.88,3.09)	0.07 (-2.64,2.79)	2.32 (-1.51,6.15)	0.71 (-1.66,3.08)
2.39 (0.90,6.31)	2.42 (0.88,6.63)	2.30 (0.69,7.62)	1.68 (0.66,4.26)	1.60 (0.63,4.11)	1.63 (0.64,4.14)	1.50 (0.60,3.77)	1.48 (0.49,4.47)	1.35 (0.47,3.86)	1.33 (0.42,4.25)	1.25 (0.48,3.26)	1.14 (0.40,3.27)	Ris	0.58 (-1.89,3.06)	0.06 (-2.65,2.76)	2.30 (-1.52,6.13)	0.69 (-1.67,3.05)
3.04 (1.67,5.55)	3.09 (1.69,5.65)	2.93 (1.16,7.38)	2.15 (1.27,3.64)	2.05 (1.18,3.54)	2.08 (1.22,3.55)	1.91 (1.35,2.71)	1.89 (0.85,4.19)	1.72 (0.84,3.54)	1.70 (0.71,4.06)	1.59 (0.89,2.85)	1.46 (0.71,2.99)	1.28 (0.48,3.42)	Sul	-0.53 (-2.05,0.99)	1.72 (-1.38,4.82)	0.11 (-0.63,0.85)
3.99 (2.26,7.04)	4.04 (2.16,7.57)	3.83 (1.55,9.46)	2.81 (1.72,4.61)	2.68 (1.61,4.46)	2.72 (1.65,4.48)	2.51 (1.56,4.03)	2.48 (1.14,5.35)	2.25 (1.12,4.51)	2.23 (0.96,5.19)	2.08 (1.20,3.61)	1.91 (0.96,3.82)	1.67 (0.64,4.39)	1.31 (0.73,2.36)	Ust	2.25 (-1.04,5.54)	0.64 (-0.68,1.96)

Figura 4. Resultado NMA: Resposta ASAS40 (Vermelho) e eventos adversos graves (Azul) (espondiloartrite axial radiográfica).

Legenda: Pla: placebo; DMARDs: modificadores da doença drogas antirreumáticas; Sul: sulfassalazina; Toc: tocilizumabe; Sec: secuquinumabe; Ixe: ixequizumabe; Net: netakimabe; Bim: bimequizumabe; Ris: risanquizumabe; Ust: ustequinumabe; Fil: filgotinibe; Tof: tofacitinibe; Upa: upadacitinibe; Eta: etanercepte; Inf: infliximabe; Ada: adalimumabe; Cer: certolizumabe pegol; Gol: golimumabe. **Fonte:** Cao et al. (2022) (39).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Adicionalmente, foram conduzidas meta-análises em rede para população não radiográfica considerando os desfechos ASAS40 e eventos adversos graves. O único ECR em que se avaliou ixequizumabe nesta população foi o COAST-X.

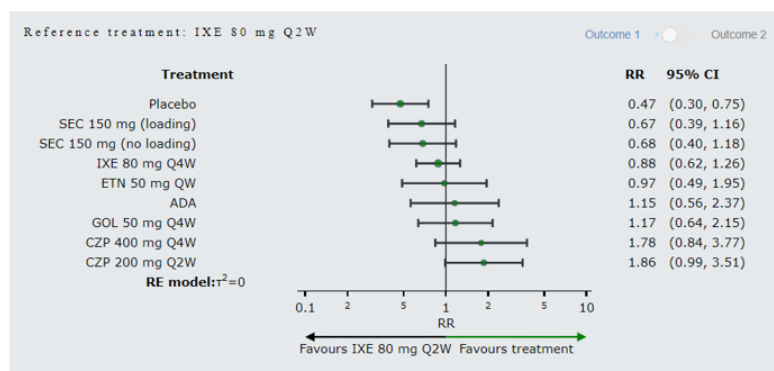
A seleção dos demais estudos e comparadores foi feita com base na metanálise em rede de Akkoç, 2023 (40) que inclui ao todo 7 ECR (incluindo o ECR COAST-X) e diferentes comparadores ativos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe); além do placebo. Este estudo realizou apenas a comparação entre certolizumabe e os demais comparadores, sendo esta a razão para a elaboração de novas análises.

Para o desfecho ASAS40, não foram observadas diferenças significativas nas comparações ente IXE Q2W e Q4W versus demais comparadores, exceto ambos contra placebo (RR 0,46 IC95% [0,29-0,74] e 0,53 [IC95% 0,32-0,86]), e IXE Q4W versus certolizumabe Q2W (RR 2,16 [IC95% 1,11-4,20])). Não se observou diferença estatística na comparação entre IXE Q4W versus certolizumabe Q4W. Os resultados estão expostos nas figuras a seguir.

Esses resultados também foram reportados na análise Akkoç, 2023 (40). Entretanto, conforme citado pelos autores, heterogeneidade clínica substancial (duração da doença, proteína C reativa, sinais inflamatórios etc.) apresentada pelos estudos primários poderia impactar potencialmente a validade dos resultados. Os autores realizaram análises ajustadas, as quais indicaram não haver diferença estatística entre IXE e certolizumabe.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

(A)



(B)

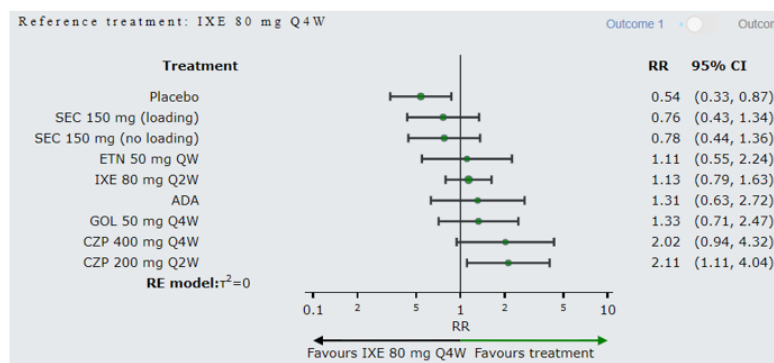


Figura 5. Metanálises em redes - desfecho ASAS 40: (A) IXE Q2W versus comparadores; (B) IXE Q4W versus comparadores. **Fonte:** elaboração própria. **Nota:** Apesar da inclusão do secuquinumabe na análise, este medicamento não é utilizado no SUS para pacientes com falha a anti-inflamatórios não esteroidais.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os desfechos de segurança priorizados neste parecer são: eventos adversos graves, infecção (infecção grave), descontinuação devido a evento adverso e casos de doença intestinal crônica. Os estudos que apresentaram esses resultados são apresentados na sequência.

No geral, para população radiográfica não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos quanto ao número de eventos adversos graves (conforme apresentado na Figura 4). Resultados semelhantes foram observados para população não radiográfica, os quais estão apresentados na seção com a complementação e detalhamento dos estudos.

A tabela a seguir apresenta os resultados de segurança por desfecho e estudo primário.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 2. Síntese de segurança (espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica)).

Estudo	Time-point	Intervenções	N pts com evento	N pts total	% com evento	RR	IC95%
Eventos Adversos graves							
van der Heijde et al., 2018 COAST-V	16 sem	Ixe 2 sem	2	164		2,64	0,13 – 54,31
		Ixe 4 sem					
		Placebo	0	86			
Deodhar et al., 2020 COAST X	16 sem	Ixe 2 sem	1	102	1%		
		Ixe 4 sem	2	96	2%		
		Placebo	1	104	1%		
Infecção							
van der Heijde et al., 2018 COAST-V	16 sem	Ixe 2 sem	33	164		1,33	0,74 – 2,39
		Ixe 4 sem					
		Placebo	13	86			
Deodhar et al., 2020 COAST X	16 sem	Ixe 2 sem	43	102	42%		
		Ixe 4 sem	38	96	38%		
		Placebo	30	104	29%		
Descontinuação devido a evento adverso							
van der Heijde et al., 2018 COAST-V	16 sem	Ixe 2 sem	3	164		3,69	0,19 – 70,64
		Ixe 4 sem					
		Placebo	0	86			
Deodhar et al., 2020 COAST X	16 sem	Ixe 2 sem	1	102	1%		
		Ixe 4 sem	1	96	1%		
		Placebo	2	104	2%		

Fonte: Elaboração própria. Legenda: IC: intervalo de confiança, N: número, RR: risco relativo.

6.3. Qualidade geral das evidências

A avaliação da certeza da evidência foi realizada inicialmente considerando a população de pacientes com espondiloartrite radiográfica e não radiográfica (**Quadros 5 e 6**).

Em ambas a populações, na comparação entre ixequizumabe e placebo a qualidade foi classificada como “moderada” para os desfechos primários do PTC (ASAS40, ASAS20 e eventos adversos graves), sendo rebaixada devido à imprecisão. Comparando ixequizumabe com tratamentos ativos a qualidade foi classificada como “baixa”, tendo sido rebaixada por imprecisão e evidência indireta, uma vez que os estudos dos comparadores ativos incluem também pacientes com falha à TNF.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos é sumarizada no Apêndice 1.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE) para espondiloartrite axial radiográfica, separado por desfecho e comparador.

Comparação	Evidência direta*		Evidência indireta		Metanálise em rede	
	Medida de efeito (IC95%)	Qualidade da evidência	Medida de efeito (IC95%)	Qualidade da evidência	Medida de efeito (IC95%)	Qualidade da evidência
ASAS40						
Ixequizumabe vs Adalimumabe	-	-	RR 0,98 [IC95% 0,67-1,45]	⊕⊕○○ baixa***	RR 0,98 [IC95% 0,67-1,45]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Etanercepte	-	-	RR 1,07 [IC95% 0,70-1,63]	⊕⊕○○ baixa***	RR 1,07 [IC95% 0,70-1,63]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Infliximabe	-	-	RR 1,51 [IC95% 0,84-2,72]	⊕⊕○○ baixa***	RR 1,51 [IC95% 0,84-2,72]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Golimumabe	-	-	RR 1,05 [IC95% 0,67-1,64]	⊕⊕○○ baixa***	RR 1,05 [IC95% 0,67-1,64]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Certolizumabe	-	-	RR 1,49 [IC95% 0,88-2,52]	⊕⊕○○ baixa***	RR 1,49 [IC95% 0,88-2,52]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs placebo	RR 2,82 [IC95% 1,73-4,59]	⊕⊕⊕○ Moderada**	RR 2,41 [IC95% 1,73-3,34]	⊕⊕⊕○ Moderada**	RR 2,41 [IC95% 1,73-3,34]	⊕⊕⊕○ Moderada**
ASAS20						
Ixequizumabe vs Adalimumabe	-	-	OR 1,19 [IC95% 0,63-2,02]	⊕⊕○○ baixa***	OR 1,19 [IC95% 0,63-2,02]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Etanercepte	-	-	OR 1,56 [IC95% 0,82-3,01]	⊕⊕○○ baixa***	OR 1,56 [IC95% 0,82-3,01]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Infliximabe	-	-	OR 1,74 [IC95% 0,78-3,94]	⊕⊕○○ baixa***	OR 1,74 [IC95% 0,78-3,94]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Golimumabe	-	-	OR 1,1 [IC95% 0,52-2,32]	⊕⊕○○ baixa***	OR 1,1 [IC95% 0,52-2,32]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Certolizumabe	-	-	OR 1,31 [IC95% 0,49-3,4]	⊕⊕○○ baixa***	OR 1,31 [IC95% 0,49-3,4]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs placebo	RR 1,71 [IC95% 1,27-2,29]	⊕⊕⊕○ Moderada**	OR 1,44 [IC95% 0,74-3,06]	⊕⊕⊕○ Moderada**	OR 1,44 [IC95% 0,74-3,06]	⊕⊕⊕○ Moderada**
Eventos adversos graves						
Ixequizumabe vs Adalimumabe	-	-	DM 0,60 [IC95% -0,29;1,49]	⊕⊕○○ baixa***	DM 0,60 [IC95% -0,29;1,49]	⊕⊕○○ baixa***

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Ixequizumabe vs Etanercepte	-	-	DM 0,44 [IC95% - 0,46;1,34]	⊕⊕○○ baixa***	DM 0,44 [IC95% - 0,46;1,34]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Infliximabe	-	-	DM 0,17 [IC95% - 1,18;0,84]	⊕⊕○○ baixa***	DM -0,17 [IC95% - 1,18;0,84]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Golimumabe	-	-	DM -0,45 [IC95% - 1,42;0,53]	⊕⊕○○ baixa***	DM -0,45 [IC95% - 1,42;0,53]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Certolizumabe	-	-	DM -0,89 [IC95% - 2,01;0,23]	⊕⊕○○ baixa***	DM -0,89 [IC95% - 2,01;0,23]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs placebo	RR 2,64 [IC95% 0,13-54,31]	⊕⊕⊕○ Moderada**	RR 0,20 [0,01-2,72]	⊕⊕⊕○ Moderada**	RR 0,20 [0,01-2,72]	⊕⊕⊕○ Moderada**

Legenda: DM, diferença de média; ECR: ensaio clínico randomizado; NMA: network meta-analysis (meta-análise em rede); RR, risco relativo.

Nota: Para os desfechos ASAS40 e eventos graves a NMA considerada foi a revisão sistemática mais atualizada (Cao et al. (2022) (39)) Para o desfecho ASAS20 a NMA considerada foi a de Deodhar et al. (2020) (38).

*Os dados de evidência direta não foram disponibilizados nos estudos todas as comparações entre ixequizumabe e os demais medicamentos biológicos. Os dados de evidência direta na comparação entre ixequizumabe e placebo foi calculado com base no estudo COAST-V.

**A evidência foi rebaixada em um grau por “imprecisão”

***A evidência foi rebaixada em um grau por “imprecisão” e um grau por evidência indireta, considerando que a revisão sistemática incluiu estudos com pacientes com falha a TNF.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE) para espondiloartrite axial não radiográfica, separado por desfecho e comparador.

Comparação	Evidência direta*		Evidência indireta		Metanálise em rede	
	Medida de efeito (IC95%) ^a	Qualidade da evidência	Medida de efeito (IC95%) ^b	Qualidade da evidência	Medida de efeito (IC95%) ^b	Qualidade da evidência
ASAS40						
Ixequizumabe vs Adalimumabe	-	-	RR 1,31 [IC95% 0,63-2,72]	⊕⊕○○ baixa***	RR 1,31 [IC95% 0,63-2,72]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Etanercepte	-	-	RR 1,11 [IC95% 0,55-2,24]	⊕⊕○○ baixa***	RR 1,11 [IC95% 0,55-2,24]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Golimumabe	-	-	RR 1,33 [IC95% 0,71-2,47]	⊕⊕○○ baixa***	RR 1,33 [IC95% 0,71-2,47]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Certolizumabe	-	-	RR 2,02 [IC95% 0,94-4,32]	⊕⊕○○ baixa***	RR 2,02 [IC95% 0,94-4,32]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs placebo	RR 2,82 [IC95% 1,73-4,59]	⊕⊕⊕○ Moderada**	RR 0,54 [IC95% 0,33-0,87]	⊕⊕⊕○ Moderada**	RR 0,54 [IC95% 0,33-0,87]	⊕⊕⊕○ Moderada**
Eventos adversos graves						
Ixequizumabe vs Adalimumabe	-	-	RR 1,40 [IC95% 0,05-37,04]	⊕⊕○○ baixa***	RR 1,40 [IC95% 0,05-37,04]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Etanercepte	-	-	RR 0,47 [IC95% 0,02-10,08]	⊕⊕○○ baixa***	RR 0,47 [IC95% 0,02-10,08]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Golimumabe	-	-	RR 0,24 [IC95% 0,01-6,87]	⊕⊕○○ baixa***	RR 0,24 [IC95% 0,01-6,87]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs Certolizumabe	-	-	RR 1,21 [IC95% 0,08-18,39]	⊕⊕○○ baixa***	RR 1,21 [IC95% 0,08-18,39]	⊕⊕○○ baixa***
Ixequizumabe vs placebo	RR 2,64 [IC95% 0,13-54,31]	⊕⊕⊕○ Moderada**	RR 0,46 [IC95% 0,04-4,96]	⊕⊕⊕○ Moderada**	RR 0,46 [IC95% 0,04-4,96]	⊕⊕⊕○ Moderada**

Nota 1: Para o desfecho ASAS40 à ^aResultado de RR > 1 favorece ixequizumabe. ^bResultado de RR < 1 favorece ixequizumabe.

Nota 2: Para os desfechos ASAS40 e eventos graves a NMA considerada foi a realizada pelos presentes autores.

*Os dados de evidência direta não estavam disponíveis para todas as comparações entre ixequizumabe e os demais medicamentos biológicos. Os dados de evidência direta na comparação entre ixequizumabe e placebo foi calculado com base no estudo COAST-X.

**A evidência foi rebaixada em um grau por “imprecisão”

***A evidência foi rebaixada em um grau por “imprecisão” e um grau por evidência indireta, considerando que a revisão sistemática incluiu estudos com pacientes com falha a TNF.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

COMPLEMENTO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Espondilite axial radiográfica (espondilite anquilosante).

O estudo *COAST-V (NCT02696785)* (31) foi o ensaio clínico randomizado pivotal, multicêntrico, duplo-cego, fase 3, que estudou ixequizumabe em pacientes com **espondiloartrite axial radiográfica**. O estudo avaliou a eficácia e segurança de 80 mg de ixequizumabe subcutâneo a cada duas ou quatro semanas, 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas (grupo de referência) ou placebo em pacientes adultos com resposta inadequada ou intolerância a anti-inflamatórios não esteroides e que não foram previamente tratados com biológicos. O desfecho primário avaliado foi a proporção de pacientes que atingiram uma resposta ASAS40. Os desfechos secundários foram: ASAS20, BASDAI, ASDAS <1,3 e <2,1 (doença inativa ou com baixa atividade), SF-36 SDC (dimensões de função e mobilidade), eventos adversos, eventos adversos relacionados ao tratamento. O grupo de adalimumabe foi utilizado como referência para os resultados em comparação com placebo, logo não foi estabelecido como grupo de comparação ativo.

O COAST-V teve um primeiro seguimento de 16 semanas, com coleta de resultados. A seguir, os pacientes dos braços de ixequizumabe continuaram em seus esquemas de forma mascarada e os pacientes dos braços placebo e adalimumabe foram re-randomizados cegamente, mantendo o sigilo da alocação inicial e secundária até a semana 52. Após o período de 52 semanas, follow-up original do estudo com coleta final de resultados, houve um período aberto opcional de 2 anos. Esta fase ainda está em andamento. O estudo foi multicêntrico, com 84 centros em 12 países (República Tcheca, Alemanha, Hungria, Holanda, Polônia, Rússia, Canadá, Japão, Coreia do Sul, México, Tailândia e Estados Unidos).

Os pacientes randomizados para os grupos de ixequizumabe foram randomizados novamente para receber uma etapa de indução de 80mg ou 160mg (a pedido do órgão regulador – FDA), apenas na primeira dose. Neste sentido, visando manter o mascaramento, todos os pacientes tomaram 3 injeções na fase de indução e, posteriormente, 2 injeções a cada 2 ou 4 semanas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

A COAST-V (bDMARD-naïve)

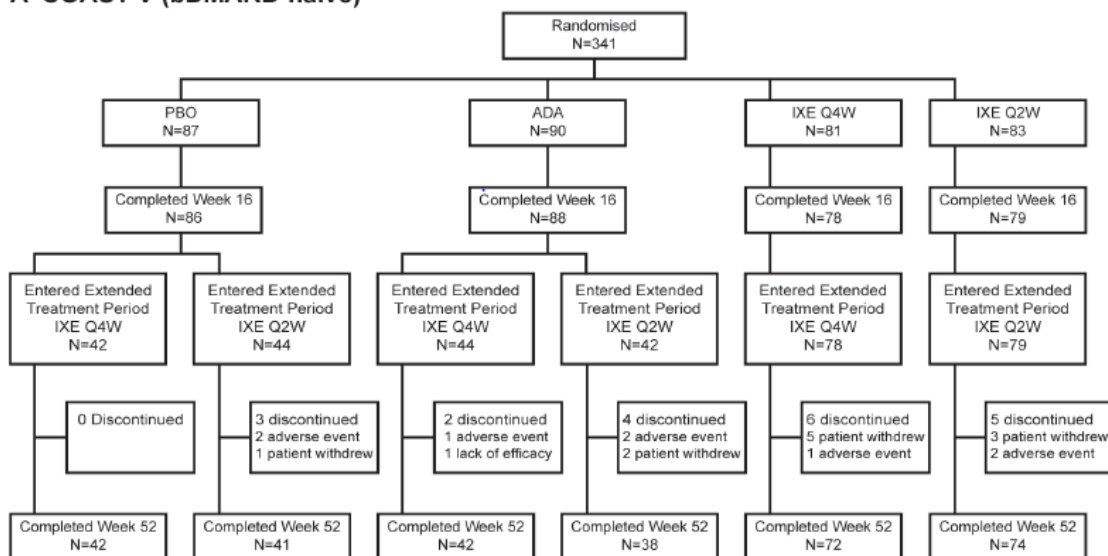


Figura 6 - Desenho dos estudos COAST-V. **Fonte:** Adaptado de Dougados *et al.*, 2020.

Alguns estudos (34,35) reportaram resultados complementares do estudo COAST V.

A publicação de Deodhar e colaboradores (2021)(34) avaliou os resultados no desfecho ASAS e desdobramentos em suas dimensões, e desfechos adicionais reportados pelo paciente em 1 ano de tratamento (seguimento de 52 semanas). Todos estes desfechos estavam previstos nos protocolos dos estudos.

O estudo de Dougados e colaboradores (2020) (35) reportou os resultados o seguimento de 52 semanas, visando mostrar a resposta sustentada de ixequizumabe num seguimento de 1 ano e mostrar a comparação dos resultados entre 16 e 52 semanas. Importante frisar que os autores também reportaram temas de segurança, incluindo incidência de doença intestinal inflamatória (DII) e outras manifestações extra-articulares, como uveítes.

Revisões sistemáticas

A revisão sistemática de Deodhar *et al.*, (2020) (38) comparou a eficácia dos tratamentos biológicos e outras moléculas atuais e em investigação para a **espondilite anquilosante ativa falhos de tratamento prévio com anti-inflamatórios não esteroidais ou biológicos**. Foram incluídos ECR fase 2 ou 3, e estudos que avaliaram como desfechos ASAS20, e alteração em relação aos dados basais no escore BASFI e proteína C reativa (semanas 12-16). A rede construída está apresentada na figura a seguir.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

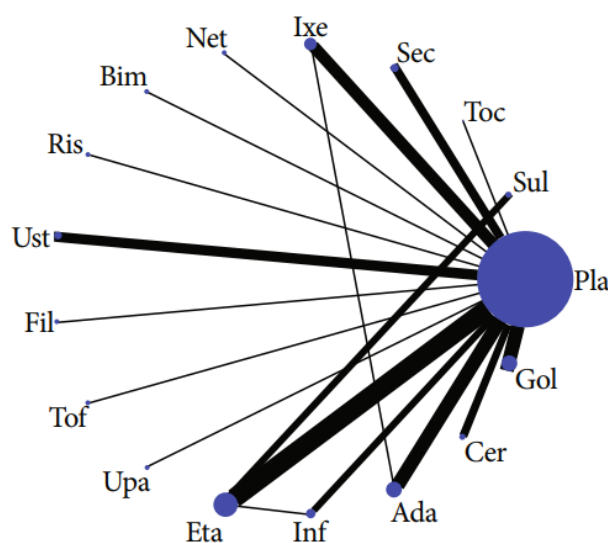


Figura 8 - NMA elaborada pela revisão sistemática de Cao et al. (2022). Legenda: Pla: placebo; DMARDs: modificadores da doença drogas antirreumáticas; Sul: sulfassalazina; Toc: tocilizumabe; Sec: secuquinumabe; Ixe: ixequizumabe; Net: netakimabe; Bim: bimequizumabe; Ris: risanquizumabe; Ust: uestequinumabe; Fil: filgotinibe; Tof: tofacitinibe; Upa: upadacitinibe; Eta: etanercepte; Inf: infliximabe; Ada: adalimumabe; Cer: certolizumabe pegol; Gol: golimumabe

Estudos com população de espondiloartrite axial não radiográfica

O estudo COAST-X (NCT02757352) foi o único ensaio clínico com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do medicamento também na espondiloartrite axial não radiográfica. Trata-se de um ECR de fase 3, multicêntrico (107 centros em 15 países: Europa, Ásia, América do Norte e América do Sul), que avaliou a eficácia e segurança de 80 mg do medicamento a cada 2 semanas ou a cada 4 semanas em comparação com placebo em pacientes com resposta inadequada aos AINEs e virgens de biológicos. Os desfechos avaliados foram ASAS40, ASDAS-CRP, BASDAI, PARCC, SF36 PCS, ASDAS<2,1 (inativo ou baixa atividade da doença), EAs, EAs relacionados ao tratamento.

Os critérios de elegibilidade foram: adultos com espondiloartrite axial ativa sem sacroileíte radiográfica definida (espondiloartrite axial não radiográfica), sinais objetivos de inflamação (via ressonância magnética ou proteína C reativa) e uma resposta inadequada ou intolerância a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

A publicação de Deodhar et al., (2020) (32) reporta os resultados primários do COAST-X (16 semanas). O estudo, assim como os outros ECRs do medicamento, teve seguimento em fase randomizada de 16 semanas, após a qual foi permitida a mudança de medicamentos de base (cDMARDs) ou a mudança para ixequizumabe aberto Q2W, ou ambos, a critério do investigador,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



de forma aberta, até o seguimento final de 52 semanas. Logo, existem publicações com follow-up de 16 semanas, 52 semanas, e ainda análises separadas por desfecho (33).

Visto que não existem numerosas publicações em espondilite axial não-radiográfica e este é o único ECR de ixequizumabe para esta população, não foram localizadas revisões sistemáticas exclusivas para esta população.

Estudos com população mista

Já a revisão de Truong *et al.*, (2021) (37) avaliou casos de doença inflamatória intestinal (DII) em ensaios clínicos que compararam o uso de bDMARDs para o tratamento de diferentes doenças reumáticas.

O estudo de Braun *et al.*, (2022) (36) foi um estudo de extensão dos três ensaios COAST. Os pacientes receberam ixequizumabe 80 mg a cada duas ou quatro semanas, como atribuído nos estudos de origem, e foram acompanhados por dois anos. Os resultados de eficácia foram reportados para aqueles pacientes que receberam ixequizumabe sem interrupções desde o estudo original (n=352), enquanto os resultados de segurança foram reportados para toda população (n=932).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 3 Resultados de ixequizumabe para desfechos relativos à eficácia em participantes com espondiloartrite axial.

Estudo	Time-point	Intervenções	N pts com evento	N pts total	% com evento
ASDAS < 2,1					
van der Heijde et al., 2018	16 sem	Ixe 2 sem	35	81	42%
		Ixe 4 sem	35	83	43%
		Placebo	11	87	13%
COAST-V	16 sem	Ixe 2 sem	33	102	32%
		Ixe 4 sem	26	96	28%
		Placebo	13	105	12%
Deodhar et al., 2020					
ASDAS < 1,3					
van der Heijde et al., 2018	16 sem	Ixe 2 sem	9	83	11%
		Ixe 4 sem	13	81	16%
		Placebo	2	87	2%
COAST-V					
BASDAI					
Deodhar et al., 2020	16 sem	Ixe 2 sem			-2,52 ± 0,22
		Ixe 4 sem			-2,18 ± 0,22
		Placebo			-1,51 ± 0,22
COAST X					
BASDAI 50%					
van der Heijde et al., 2018	16 sem	Ixe 2 sem	36	83	43%
		Ixe 4 sem	34	81	42%
		Placebo	15	87	17%
COAST-V					

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** OR: Odds Ratio; DM: diferença média; IC: intervalo de confiança; Ixe: ixequizumabe; N pts: número de pacientes. **Nota:** espondiloartrite axial radiográfica: estudos COAST-V; espondiloartrite axial não radiográfica: estudos COAST-X.

Deodhar *et al.*, 2021 (34) reportaram os resultados de dois ECRs atualizados em 52 semanas (incluindo o COAST V). Os desfechos relatados pelos pacientes incluíram: Atividade Global da Doença do Paciente, Dor na Coluna Vertebral, rigidez medida pelo Índice de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI) Questões 5 e 6, funcionalidade medida pelo Índice Funcional da Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI), fadiga medida pela Classificação Numérica de Fadiga Escala e questão 1 do BASDAI, dor na coluna à noite e qualidade do sono medida pelo Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire.

No total participaram da primeira etapa (semanas 1-16) 341 pacientes não tratados anteriormente com bDMARD, e na segunda etapa (20-52 semanas) 329 pacientes. Pacientes virgens de bDMARD tratados com ixequizumabe a cada 2 semanas e a cada 4 semanas relataram melhorias na atividade global da doença, dor na coluna, função, rigidez, fadiga, dor na coluna à noite e qualidade do sono até a semana 52. Estes resultados estão expressos a seguir. O estudo não apresentou análise estatística comparativa.

		COAST-V: virgens de bDMARD (N=329)		COAST-W: tratados anteriormente com TNFi (N=281)	
	Semana	IXE Q4W (n=78)	IXE QW2 (n=79)	IXE Q4W (n=98)	IXE Q2W (n=90)
Domínios de resposta ASAS					
Atividade global da doença do paciente	0	6,9 (1,5)	7,1 (1,6)	7,9 (1,7)	7,8 (1,7)
	52	-3,2 (2,8)	-3,4 (2,5)	-3,0 (2,8)	-2,6 (2,8)
Dor espinhal	0	7,2 (1,3)	7,2 (1,5)	7,9 (1,5)	7,8 (1,6)
	52	-3,8 (2,7)	-3,7 (2,5)	-3,1 (2,7)	-2,8 (2,7)
Rigidez (BASDAI Q5 e Q6)	0	6,6 (1,6)	6,8 (1,9)	7,1 (1,6)	7,4 (1,7)
	52	-3,5 (2,7)	-3,5 (2,3)	-2,9 (2,5)	-3,0 (2,6)
BASFI	0	6,1 (1,8)	6,3 (2,1)	7,2 (1,8)	7,4 (1,4)
	52	-2,9 (2,4)	-2,9 (2,4)	-2,4 (2,5)	-2,3 (2,3)
Outros desfechos					
Dor espinhal noturna	0	7,1 (1,4)	7,1 (1,6)	7,9 (1,4)	7,7 (1,6)
	52	-4,0 (2,7)	-3,7 (2,6)	-3,4 (2,7)	-2,9 (2,9)
Fadiga (BASDAI Q1)	0	7,2 (1,5)	7,2 (1,7)	7,6 (1,4)	7,7 (1,5)
	52	-3,2 (2,8)	-3,2 (2,5)	-2,5 (2,5)	-2,4 (2,5)
Fadiga (escala de classificação numérica)	0	6,7 (1,7)	6,7 (1,7)	7,5 (1,7)	7,2 (2,0)
	52	-2,8 (2,7)	-2,6 (2,6)	-2,8 (2,5)	-2,0 (2,7)
Sleep (Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire)	0	7,1 (5,3)	8,7 (5,1)	9,9 (5,8)	10,4 (5,4)
	52	-2,2 (4,3)	-3,7 (4,6)	-3,8 (5,9)	-2,7 (5,5)
BASDAI	0	6,8 (1,3)	6,7 (1,6)	7,4 (1,3)	7,4 (1,2)
	52	-3,4 (2,4)	-3,2 (2,3)	-2,8 (2,3)	-2,5 (2,3)

Figura 9 - Alterações nos resultados relatados pelos pacientes na semana 52. Nota: BASDAI = Índice de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante de Bath; BASFI = Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath.

Dougados *et al.*, (2020) (35) avaliaram a eficácia e segurança de ixequizumabe por até 52 semanas de tratamento em dois ensaios clínicos fase 3 (incluindo o COAST-V).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



No COAST-V, as taxas de respostas ASAS40 (população com intenção de tratar, imputação de não respondedores) nas semanas 16 e 52 foram de 48% e 53% (IXE Q4W); 52% e 51% (IXE Q2W); 36% e 51% (ADA/IXE); 19% e 47% (PBO/IXE). Ambos os regimes de ixequizumabe sustentaram melhorias na atividade da doença, função física, marcadores objetivos de inflamação, qualidade de vida, estado de saúde e função geral até 52 semanas. Estes principais resultados estão apresentados nas figuras abaixo.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	COAST-V				COAST-W			
	IXE Q4W (n=81)		IXE Q2W (n=83)		IXE Q4W (n=114)		IXE Q2W (n=98)	
Patients achieving response, n (%)								
<i>NRI</i>	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ASAS40	39 (48.1)	43 (53.1)	43 (51.8)	42 (50.6)	29 (25.4)	39 (34.2)	30 (30.6)	30 (30.6)
ASAS20	52 (64.2)	53 (65.4)	57 (68.7)	59 (71.1)	55 (48.2)	60 (52.6)	46 (46.9)	47 (48.0)
ASAS partial remission	12 (14.8)	22 (27.2)	12 (14.5)	20 (24.1)	7 (6.1)	13 (11.4)	5 (5.1)	8 (8.2)
ASDAS clinically important improvement	50 (61.7)	51 (63.0)	50 (60.2)	51 (61.4)	51 (44.7)	53 (46.5)	48 (49.0)	44 (44.9)
ASDAS major improvement	24 (29.6)	30 (37.0)	19 (22.9)	29 (34.9)	18 (15.8)	27 (23.7)	21 (21.4)	26 (26.5)
ASDAS <2.1 (low disease activity)	35 (43.2)	43 (53.1)	35 (42.2)	43 (51.8)	20 (17.5)	27 (23.7)	16 (16.3)	24 (24.5)
ASDAS <1.3 (inactive disease)	13 (16.0)	18 (22.2)	9 (10.8)	16 (19.3)	4 (3.5)	10 (8.8)	5 (5.1)	4 (4.1)
BASDAI50	34 (42.0)	40 (49.4)	36 (43.4)	37 (44.6)	25 (21.9)	31 (27.2)	23 (23.5)	27 (27.6)
Mean change from baseline (SD)								
<i>mBOCF†</i>	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ASDAS	−1.4 (1.2)	−1.6 (1.1)	−1.4 (1.0)	−1.6 (1.0)	−1.1 (1.0)	−1.2 (1.1)	−1.2 (1.1)	−1.3 (1.2)
BASDAI	−3.0 (2.4)	−3.3 (2.5)	−2.7 (2.1)	−3.1 (2.3)	−2.1 (2.0)	−2.4 (2.4)	−2.1 (2.3)	−2.4 (2.3)
BASFI	−2.4 (2.3)	−2.8 (2.5)	−2.5 (2.2)	−2.8 (2.4)	−1.6 (2.1)	−2.1 (2.5)	−1.9 (2.3)	−2.1 (2.3)
SF-36 PCS‡	7.6 (8.4)	8.3 (9.5)	7.8 (7.0)	8.1 (7.5)	6.3 (7.5)	6.5 (8.5)	6.0 (7.7)	7.1 (7.6)
ASAS Health Index	−2.3 (3.3)	−2.7 (3.3)	−2.8 (3.2)	−3.3 (3.6)	−2.0 (3.1)	−2.3 (3.7)	−1.8 (3.9)	−2.5 (3.5)
SPARCC MRI spine score§	−8.9 (16.2)	−8.8 (17.3)	−8.7 (16.5)	−8.5 (15.9)	−3.2 (8.3)	NA	−5.1 (11.9)	NA
SPARCC MRI sacroiliac joint score¶	−3.4 (7.6)	−3.3 (8.7)	−4.1 (7.3)	−4.2 (7.5)	NA	NA	NA	NA
CRP, mg/L	−6.8 (16.7)	−9.2 (12.4)	−8.4 (15.7)	−9.6 (14.5)	−11.5 (30.1)	−10.4 (31.1)	−10.3 (19.3)	−10.0 (18.5)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	COAST-V				COAST-W	
	PBO/IXE (n=86)		ADA/IXE (n=86)		PBO/IXE (n=93)	
Patients achieving response, n (%)						
<i>NRI</i>	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ASAS40	16 (18.6)	40 (46.5)	31 (36.0)	44 (51.2)	13 (14.0)	36 (38.7)
ASAS20	35 (40.7)	58 (67.4)	52 (60.5)	58 (67.4)	31 (33.3)	50 (53.8)
ASAS partial remission	7 (8.1)	16 (18.6)	13 (15.1)	18 (20.9)	1 (1.1)	9 (9.7)
ASDAS clinically important improvement	20 (23.3)	55 (64.0)	48 (55.8)	55 (64.0)	18 (19.4)	49 (52.7)
ASDAS major improvement	4 (4.7)	27 (31.4)	21 (24.4)	28 (32.6)	4 (4.3)	25 (26.9)
ASDAS<2.1 (low disease activity)	11 (12.8)	35 (40.7)	33 (38.4)	41 (47.7)	5 (5.4)	27 (29.0)
ASDAS<1.3 (inactive disease)	2 (2.3)	14 (16.3)	14 (16.3)	15 (17.4)	1 (1.1)	6 (6.5)
BASDAI50	15 (17.4)	40 (46.5)	28 (32.6)	39 (45.3)	10 (10.8)	35 (37.6)
Mean change from baseline (SD)						
<i>mBOCF†</i>	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ASDAS	−0.6 (0.8)	−1.6 (1.0)	−1.3 (1.2)	−1.5 (1.1)	−0.2 (1.1)	−1.4 (1.3)
BASDAI	−1.5 (1.7)	−2.9 (2.1)	−2.4 (2.3)	−3.0 (2.3)	−1.0 (2.1)	−2.7 (2.6)
BASFI	−1.3 (1.8)	−2.4 (2.2)	−2.2 (2.2)	−2.7 (2.3)	−0.7 (2.1)	−2.2 (2.7)
SF-36 PCS‡	4.2 (6.3)	7.7 (8.0)	6.6 (7.2)	7.7 (8.0)	1.0 (7.2)	6.2 (8.7)
ASAS Health Index	−1.4 (2.5)	−2.5 (3.3)	−2.4 (3.1)	−2.9 (3.6)	−0.9 (3.2)	−2.4 (3.6)
SPARCC MRI spine score§	−1.1 (5.9)	−8.5 (14.6)	−12.6 (21.4)	−13.9 (21.2)	NA	NA
SPARCC MRI sacroiliac joint score¶	0.76 (5.4)	−2.7 (6.2)	−2.8 (8.4)	−3.0 (9.0)	NA	NA
CRP, mg/L	−1.0 (22.9)	−11.2 (22.3)	−8.4 (17.3)	−9.4 (17.0)	6.8 (29.9)	−9.7 (25.8)

Figura 10 - Desfechos de eficácia nas semanas 16 e 52 para os diferentes tratamentos. Legenda: ADA, adalimumabe; ASDAS, Escore de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante; BASDAI, Índice de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante de Bath; BASFI, Índice Funcional da Espondilite Anquilosante de Bath; bDMARD, droga antirreumática modificadora da doença biológica; ETP, período de tratamento prolongado em dose dupla-cega; IXE Q2W, ixequizumabe 80 mg a cada 2 semanas; IXE Q4W, ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas; mBOCF, observação basal modificada; Mean change from baseline, variação média em relação aos dados basais; NA, não aplicável; NRI, imputação de não respondedor; Patients achieving response, porcentagem de pacientes que alcançaram a resposta; PCR, proteína C reativa; PBO, placebo; SF-36 PCS, Componente Físico do SF-36; TNFi, inibidor do fator de necrose tumoral; *Week*, semana.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

O estudo de Braun *et al.*, (2022) (36) foi um estudo de extensão dos três ensaios COAST (incluindo COAST V e COAST X). Em relação aos desfechos de eficácia no geral observou-se uma sustentação dos resultados obtidos em 52 semanas, independentemente do subtipo da doença. A comparação dos resultados de acordo com a semana do estudo e tratamento anterior estão expostos na figura abaixo.

	All patients N=352		Biological DMARD-naïve				TNFi-experienced	
			r-axSpA N=114		nr-axSpA N=104		r-axSpA N=134	
	Week 52	Week 116	Week 52	Week 116	Week 52	Week 116	Week 52	Week 116
Response: n (%)								
ASAS20	254 (72.2)	260 (73.9)	90 (78.9)	92 (80.7)	80 (76.9)	80 (76.9)	84 (62.7)	88 (65.7)
ASAS40	181 (51.4)	197 (56.0)	67 (58.8)	74 (64.9)	62 (59.6)	60 (57.7)	52 (38.8)	63 (47.0)
ASAS partial remission	69 (19.6)	70 (19.9)	30 (26.3)	31 (27.2)	25 (24.0)	29 (27.9)	14 (10.4)	10 (7.5)
ASAS 5/6	208 (59.1)	210 (59.7)	77 (67.5)	80 (70.2)	67 (64.4)	65 (62.5)	64 (47.8)	65 (48.5)
CRP ≤5 mg/L	241 (68.5)	260 (73.9)	90 (78.9)	94 (82.5)	79 (76.0)	81 (77.9)	72 (53.7)	85 (63.4)
ASDAS LDA (<2.1)	163 (46.3)	165 (46.9)	67 (58.8)	65 (57.0)	56 (53.8)	55 (52.9)	40 (29.9)	45 (33.6)
ASDAS ID (<1.3)	48 (13.6)	53 (15.1)	25 (21.9)	22 (19.3)	15 (14.4)	23 (22.1)	8 (6.0)	8 (6.0)
BASDAI50	161 (45.7)	174 (49.4)	65 (57.0)	69 (60.5)	51 (49.0)	56 (53.8)	45 (33.6)	49 (36.6)
ASDAS clinically important improvement (≥1.1 CFB)	233 (66.2)	247 (70.2)	81 (71.1)	84 (73.7)	74 (71.2)	74 (71.2)	78 (58.2)	89 (66.4)
ASDAS major improvement (≥2.0 CFB)	122 (34.7)	130 (36.9)	45 (39.5)	48 (42.1)	37 (35.6)	41 (39.4)	40 (29.9)	41 (30.6)
Change from baseline: mean (SD)								
ASDAS	-1.63 (1.04)	-1.70 (1.09)	-1.76 (0.98)	-1.82 (0.99)	-1.71 (1.06)	-1.79 (1.21)	-1.46 (1.06)	-1.54 (1.07)
BASDAI	-3.24 (2.18)	-3.39 (2.23)	-3.56 (2.21)	-3.66 (2.18)	-3.52 (2.07)	-3.75 (2.32)	-2.76 (2.16)	-2.88 (2.13)
BASDAI inflammation*	-3.52 (2.45)	-3.64 (2.42)	-3.79 (2.47)	-3.84 (2.38)	-3.79 (2.51)	-3.91 (2.56)	-3.09 (2.35)	-3.25 (2.31)
CRP (mg/L)	-10.79 (22.30)	-11.15 (22.15)	-9.70 (13.45)	-9.96 (13.36)	-8.70 (16.33)	-8.87 (16.38)	-13.34 (30.67)	-13.94 (30.3)
PatGA	-3.3 (2.5)	-3.4 (2.6)	-3.5 (2.4)	-3.6 (2.5)	-3.6 (2.4)	-3.8 (2.9)	-2.9 (2.6)	-3.0 (2.5)
BASFI	-2.85 (2.35)	-2.98 (2.37)	-3.06 (2.19)	-3.23 (2.18)	-3.15 (2.60)	-3.31 (2.63)	-2.44 (2.22)	-2.50 (2.24)
BASMI	-0.54 (0.93)	-0.59 (0.97)	-0.61 (0.86)	-0.67 (0.90)	-0.59 (0.95)	-0.56 (0.91)	-0.45 (0.97)	-0.53 (1.06)
ASAS HI	-3.19 (3.43)	-3.37 (3.84)	-3.20 (3.15)	-3.42 (3.69)	-3.77 (3.68)	-3.95 (3.97)	-2.72 (3.40)	-2.87 (3.81)
SF-36 PCS	8.94 (8.04)	9.22 (8.58)	8.89 (7.15)	9.13 (7.63)	10.36 (9.08)	10.61 (10.70)	7.89 (7.80)	8.22 (7.32)
SF-36 MCS	4.43 (9.66)	3.88 (10.44)	4.02 (9.49)	3.35 (9.93)	4.77 (9.44)	4.26 (10.75)	4.51 (10.02)	4.05 (10.67)
Spinal pain due to AS	-3.5 (2.5)	-3.7 (2.6)	-4.0 (2.3)	-4.1 (2.4)	-3.6 (2.6)	-3.8 (2.8)	-3.0 (2.5)	-3.1 (2.5)
Spinal pain at night due to AS	-3.7 (2.6)	-3.8 (2.6)	-4.0 (2.4)	-4.3 (2.5)	-3.9 (2.7)	-4.0 (2.7)	-3.2 (2.7)	-3.2 (2.5)

Figura 11 - Resultados do estudo de extensão dos ensaios COAST

Legenda: *All patients*, todos pacientes; AS, espondilite anquilosante; ASAS HI, Índice de Saúde ASAS; ASASx, x% de melhoria dos critérios ASAS; ASDAS, Escore de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante; axSpA, espondiloartrite axial; BASMI, Índice de Metrologia de Espondilite Anquilosante de Bath; *Biological BDMARD-naïve*, virgem de tratamento com BDMARD; CRP, proteína C reativa; CFB, mudança da linha de base; PCR, proteína C reativa; DI, doença inativa; LDA, baixa atividade da doença; mBOCF, observação de linha de base modificada levada adiante; MCS, Resumo do Componente Mental; nr-axSpA, axSpA não radiográfico; NRI, imputação de não respondedor; PatGA, Avaliação Global do Paciente da Atividade da Doença; PCS, Resumo de Componentes Físicos; r-axSpA, axSpA radiográfico; SF-36, Questionário Short-Form Health Survey de 36 itens; TNFi, inibidor do fator de necrose tumoral; *Weeks*, semanas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Figura 12 - Resultado NMA - alteração escore BASFI.

45



Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	COAST-V (bDMARD-naïve)				COAST-W (TNFi-experienced)			COAST-V+COAST W	
	ETP population (weeks 16–52)				ETP population (weeks 16–52)			All ixekizumab exposure safety population (weeks 0–52)	
	PBO/ IXE (n=86) n (%)	ADA/ IXE (n=86) n (%)	IXE Q4W/ IXE Q4W (n=78) n (%)	IXE Q2W/ IXE Q2W (n=79) n (%)	PBO/ IXE (n=93) n (%)	IXE Q4W/ IXE Q4W (n=98) n (%)	IXE Q2W/ IXE Q2W (n=90) n (%)	Total IXE Q4W (n=327) n (%) (IR*)	Total IXE Q2W (n=314) n (%) (IR*)
Exposure, patient-years	58.5	51.7	51.9	53.2	59.6	64.1	58.2	259.4	250.8
Any TEAE	57 (66.3)	50 (58.1)	50 (64.1)	44 (55.7)	52 (55.9)	69 (70.4)	58 (64.4)	234 (71.6) (90.2)	217 (69.1) (86.5)
Mild	31 (36.0)	32 (37.2)	34 (43.6)	28 (35.4)	21 (22.6)	30 (30.6)	24 (26.7)	115 (35.2) (44.3)	97 (30.9) (38.7)
Moderate	22 (25.6)	15 (17.4)	13 (16.7)	13 (16.5)	23 (24.7)	33 (33.7)	30 (33.3)	101 (30.9) (38.9)	98 (31.2) (39.1)
Severe	4 (4.7)	3 (3.5)	3 (3.8)	3 (3.8)	8 (8.6)	6 (6.1)	4 (4.4)	18 (5.5) (6.9)	22 (7.0) (8.8)
Discontinuation due to AE	2 (2.3)	3 (3.5)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.1)	4 (4.1)	5 (5.6)	17 (5.2) (6.6)	17 (5.4) (6.8)
SAEs	4 (4.7)	7 (8.1)	4 (5.1)	3 (3.8)	6 (6.5)	2 (2.0)	1 (1.1)	17 (5.2) (6.6)	19 (6.1) (7.6)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3) (0.4)
Most common TEAEs†									
Nasopharyngitis	17 (19.8)	7 (8.1)	8 (10.3)	7 (8.9)	3 (3.2)	3 (3.1)	4 (4.4)	37 (11.3) (14.3)	25 (8.0) (10.0)
Injection site reaction	8 (9.3)	8 (9.3)	3 (3.8)	6 (7.6)	3 (3.2)	2 (2.0)	5 (5.6)	13 (4.0) (5.0)	30 (9.6) (12.0)
Upper respiratory tract infection	4 (4.7)	4 (4.7)	4 (5.1)	8 (10.1)	5 (5.4)	4 (4.1)	8 (8.9)	29 (8.9) (11.2)	27 (8.6) (10.8)
AEs of special interest									
Grade 3 or 4 neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3) (0.4)	0
Infections	34 (39.5)	19 (22.1)	25 (32.1)	25 (31.6)	32 (34.4)	29 (29.6)	33 (36.7)	134 (41.0) (51.7)	118 (37.6) (47.1)
Serious infections	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.3)	2 (2.2)	0	1 (1.1)	3 (0.9) (1.2)	7 (2.2) (2.8)
Candida infection	2 (2.3)	0	0	0	0	2 (2.0)	0	4 (1.2) (1.5)	1 (0.3) (0.4)
Injection site reactions	15 (17.4)	13 (15.1)	5 (6.4)	9 (11.4)	8 (8.6)	3 (3.1)	7 (7.8)	30 (9.2) (11.6)	54 (17.2) (21.5)
Allergic reactions/ hypersensitivities	4 (4.7)	4 (4.7)	4 (5.1)	2 (2.5)	2 (2.2)	6 (6.1)	4 (4.4)	20 (6.1) (7.7)	20 (6.4) (8.0)
Potential anaphylaxis	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3) (0.4)
Hepatic	6 (7.0)	1 (1.2)	3 (3.8)	4 (5.1)	4 (4.3)	2 (2.0)	2 (2.2)	16 (4.9) (6.2)	13 (4.1) (5.2)
Cerebrocardiovascular events‡, adjudicated	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	3 (0.9) (1.2)	3 (1.0) (1.2)
MACE	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.3) (0.4)
Malignancies	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (0.6) (0.8)	0
Anterior uveitis	2 (2.3)	2 (2.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.2)	4 (4.1)	5 (5.6)	9 (2.8) (3.5)	11 (3.5) (4.4)
Depression	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (0.3) (0.4)	2 (0.6) (0.8)
Crohn's disease	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (0.6) (0.8)	2 (0.6) (0.8)
Ulcerative colitis	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6) (0.8)	0
IBD not otherwise specified	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (0.6) (0.8)	0
Psoriasis	0	0	0	0	0	3 (3.1)	1 (1.1)	4 (1.2) (1.5)	1 (0.3) (0.4)

Figura 14 - Principais resultados de segurança do estudo COAST-V

A revisão de Truong et al. (2021) (37) avaliou casos de doença inflamatória intestinal (DII) em ensaios clínicos que compararam o uso de bDMARDs para o tratamento de diferentes doenças reumáticas. Considerando os estudos que analisaram pacientes com espondiloartrite, na comparação de ixekizumabe vs placebo foram identificados novos casos de DII em 3 pacientes (0,7%) que receberam ixekizumabe vs nenhum no grupo placebo. Os autores concluíram que os eventos de DII foram raros, e aconteceram de forma similar entre os que receberam bDMARDs ou controle.

Cao et al. (2022) (39) apresentaram os resultados das metanálises para o desfecho eventos adversos graves para a comparação entre ixekizumabe versus placebo, de modo que não foi observada uma diferença estatística entre essas duas alternativas (RR 0,20 [IC95% 0,01-2,72]).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Além disso, na análise entre ixequizumabe e os comparadores de interesse deste documento (versus adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe) também não foi observada diferenças estatísticas.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação econômica de custo-minimização para estimar a relação de custo incremental entre tratamentos com ixequizumabe e outros medicamentos biológicos em uso no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento de pacientes com EpA que não tenham respondido à terapia convencional.

Para a elaboração desta análise considerou-se as informações clínicas constantes no parecer técnico-científico (PTC), apresentadas anteriormente. Assim observou-se que o ixequizumabe apresentou desempenho semelhante em termos de eficácia e segurança em relação aos demais medicamentos biológicos utilizados no SUS. As evidências científicas utilizadas para a elaboração deste estudo econômico foram obtidas a partir de revisões sistemáticas com metanálises em rede com as comparações dos efeitos relativos em desfechos de eficácia e segurança considerando os diferentes medicamentos biológicos para o tratamento de pacientes com diagnóstico de EpA.

Desse modo, foi desenvolvido uma análise de custo-minimização com a finalidade de estimar os custos relativos advindos do tratamento com ixequizumabe em relação aos demais medicamentos biológicos em uso atualmente no SUS, no primeiro ano e ano subsequente de uso.

Demandas anteriores referentes à incorporação de outros medicamentos biológicos (secuquinumabe, certolizumabe pegol e golimumabe) resultaram em incorporações para uso no SUS para a mesma indicação aqui proposta (tratamento de espondiloartrite axial). Nessas demandas foram identificados resultados semelhantes aos descritos nesse parecer em termos de eficácia e segurança na comparação entre os medicamentos biológicos (41-43). Nessas demandas também se fez o uso da estratégia de avaliação econômica com análise de custo-minimização.

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS). O horizonte temporal foi de 2 anos, sendo calculado os custos dos medicamentos para o primeiro e ano subsequente, pelo fato de que alguns dos comparadores possuem dose inicial e de manutenção diferentes.

A estimativa de consumo anual dos medicamentos tomou como base as informações apresentadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante, e quando indisponível, na bula dos medicamentos. Essas informações estão apresentadas no **Quadro 7** abaixo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Quadro 7 - Posologia recomendada para os medicamentos biológicos.

Medicamento	Posologia recomendada
Ixequizumabe	80 mg a cada 28 dias
Adalimumabe	40 mg a cada 2 semanas
Etanercepte	50 mg a cada semana
Infliximabe*	Dose inicial de 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6; seguido de Dose de manutenção de 5 mg/kg a cada 8 semanas
Golimumabe	50 mg a cada 4 semanas
Certolizumabe	Dose de indução: 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; Dose de manutenção: 400 mg a cada 4 semanas

Nota: 1 semana equivale a 7 dias; 1 ano equivale a 52 semanas. **Legenda:** *Foi considerado para cálculo o peso corporal de um adulto como sendo de 70 kg.

Na presente análise de custo-minimização foi considerado apenas o custo de aquisição dos medicamentos. Entende-se que outros custos médicos diretos seriam semelhantes para todos os medicamentos biológicos, e por essa razão estes não foram considerados.

Com base no esquema posológico, foi estimado o consumo de medicamentos ao longo do primeiro e ano subsequente. Os custos unitários foram obtidos a partir do Banco de Preços em Saúde, sendo utilizado o menor valor identificado nos registros de cada um dos medicamentos. Essas informações estão apresentadas na **Tabela 4** abaixo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 4. Medicamentos, unidade considerada, custos e quantidade consumidas

Medicamento	Unidade considerada	Custo da unidade em reais**, valor mínimo identificado no BPS (análise principal)	Quantidade de unidades consumidas ao longo do primeiro/ano subsequente
Ixequizumabe	IXEQUIZUMABE, CONCENTRAÇÃO:80 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS:SERINGA PREENCHIDA	4.497,04	13/13
Adalimumabe	ADALIMUMABE, CONCENTRAÇÃO:40 MG, APRESENTAÇÃO:SOLUÇÃO INJETÁVEL	134,34	26/26
Etanercepte	ETANERCEPTE, CONCENTRAÇÃO:50 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS:SERINGA PREENCHIDA	160,75	52/52
Infliximabe*	INFLIXIMABE, DOSAGEM:100 MG, FORMA FARMACÊUTICA:PÓ LIÓFILO P/INJETÁVEL	433,92	8/6
Golimumabe	GOLIMUMABE, CONCENTRAÇÃO:50 MG, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:EM SERINGA PREENCHIDA,ACOPLADA Á CANETA APLICADORA	1.019,34	13/13
Certolizumabe	CERTOLIZUMABE PEGOL, CONCENTRAÇÃO:200 MG, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:SERINGA PREENCHIDA, COM LENÇO UMIDECIDO	491,23	14/13

*Para o cálculo anual foi considerado para cálculo o peso corporal de um adulto como sendo de 70 kg, ou seja, 3,5 unidades.

**Fonte: Banco de Preço em Saúde (BPS), Base SIASG (Compras federais), compras administrativas.

Como principal resultado da análise principal observou-se que o custo de tratamento com ixequizumabe, tanto no primeiro ano, como no ano subsequente, foi superior ao de todos os demais tratamentos com medicamentos biológicos utilizados no SUS. Esses resultados estão apresentados na **Tabela 5** abaixo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 5. Resultado da análise (análise principal).

Medicamento biológico	Custo anual (primeiro ano)	Diferença (Ixequizumabe – comparador)	Custo anual (ano subsequente)	Diferença (Ixequizumabe – comparador)
Ixequizumabe	R\$ 58.461,52	-	R\$ 58.461,52	-
Adalimumabe	R\$ 3.492,84	R\$ 54.968,68	R\$ 3.492,84	R\$ 54.968,68
Etanercepte	R\$ 8.359,00	R\$ 50.102,52	R\$ 8.359,00	R\$ 50.102,52
Infliximabe	R\$ 12.149,76	R\$ 46.311,76	R\$ 9.112,32	R\$ 49.349,20
Golimumabe	R\$ 13.251,42	R\$ 45.210,10	R\$ 13.251,42	R\$ 45.210,10
Certolizumabe	R\$ 13.754,44	R\$ 44.707,08	R\$ 12.771,98	R\$ 45.689,54

Foram realizadas análises de cenário aplicando-se taxas de desconto sobre o custo unitário do ixequizumabe. Os resultados estão apresentados na **Tabela 6** a seguir. Foi possível observar que a aplicação de desconto superior a 75% aproximaria o custo anual do tratamento com ixequizumabe dos medicamentos biológicos utilizados no SUS.

Tabela 6. Diferença entre o custo anual (primeiro ano) dos tratamentos com ixequizumabe e medicamentos biológico utilizados no SUS após aplicação de taxas de desconto (25%, 50%, 75%, 90%).

	25%	50%	75%	90%
Adalimumabe	R\$ 40.353,30	R\$ 25.737,92	R\$ 11.122,54	R\$ 2.353,31
Etanercepte	R\$ 35.487,14	R\$ 20.871,76	R\$ 6.256,38	-R\$ 2.512,85
Infliximabe	R\$ 31.696,38	R\$ 17.081,00	R\$ 2.465,62	-R\$ 6.303,61
Golimumabe	R\$ 30.594,72	R\$ 15.979,34	R\$ 1.363,96	-R\$ 7.405,27
Certolizumabe	R\$ 30.091,70	R\$ 15.476,32	R\$ 860,94	-R\$ 7.908,29

Além disso, nas **Tabelas 7 e 8** apresentam-se os resultados de outras duas análises de cenários adicionais considerando o preço identificado no BPS para 9 seringas de ixequizumabe de R\$ 4.154,21 (compra em 19 de março de 2020) e a proposta de preço submetida pelo demandante fabricante da tecnologia para a apresentação com uma caneta aplicadora de R\$ 1.225,73 (referencia - indicação: adultos diagnosticados com artrite psoriática (44)).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 7. Resultado da análise adicional (custo de ixequizumabe de R\$ 4.154,21).

Medicamento biológico	Custo anual (primeiro ano)	Diferença (Ixequizumabe – comparador)	Custo anual (ano subsequente)	Diferença (Ixequizumabe – comparador)
Ixequizumabe	R\$ 54.004,73	-	R\$ 54.004,73	-
Adalimumabe	R\$ 3.492,84	R\$ 50.511,89	R\$ 3.492,84	R\$ 50.511,89
Etanercepte	R\$ 8.359,00	R\$ 45.645,73	R\$ 8.359,00	R\$ 45.645,73
Infliximabe	R\$ 12.149,76	R\$ 41.854,97	R\$ 9.871,68	R\$ 44.133,05
Golimumabe	R\$ 13.251,42	R\$ 40.753,31	R\$ 13.251,42	R\$ 40.753,31
Certolizumabe	R\$ 13.754,44	R\$ 40.250,29	R\$ 12.771,98	R\$ 41.232,75

Tabela 8. Resultado da análise adicional (custo de ixequizumabe de R\$ 1.225,73)

Medicamento biológico	Custo anual (primeiro ano)	Diferença (Ixequizumabe – comparador)	Custo anual (ano subsequente)	Diferença (Ixequizumabe – comparador)
Ixequizumabe	R\$ 15.934,49	-	R\$ 15.934,49	-
Adalimumabe	R\$ 3.492,84	R\$ 12.441,65	R\$ 3.492,84	R\$ 12.441,65
Etanercepte	R\$ 8.359,00	R\$ 7.575,49	R\$ 8.359,00	R\$ 7.575,49
Infliximabe	R\$ 12.149,76	R\$ 3.784,73	R\$ 9.871,68	R\$ 6.062,81
Golimumabe	R\$ 13.251,42	R\$ 2.683,07	R\$ 13.251,42	R\$ 2.683,07
Certolizumabe	R\$ 13.754,44	R\$ 2.180,05	R\$ 12.771,98	R\$ 3.162,51

Em resumo, observou-se que o tratamento por dois anos com ixequizumabe, no cenário base, foi relacionado ao maior custo anual (primeiro ano e ano subsequente) quando comparado aos medicamentos atualmente disponibilizados pelo SUS. Apesar disso, observou-se nas análises de cenários que, caso sejam aplicados os descontos apropriados no preço unitário do ixequizumabe, é possível que se reduzam as grandes discrepâncias em relação aos medicamentos atualmente em uso no SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

7.2 Análise de impacto orçamentário

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário incremental com a simulação de incorporação de ixequizumabe em comparação com os medicamentos biológicos em uso no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento de pacientes com espondiloartrite axial que não tenham respondido à terapia convencional com anti-inflamatórios. A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Para a estimativa do número de indivíduos elegíveis foi utilizada a metodologia de demanda aferida. Assim, para a estimativa do quantitativo de indivíduos que utilizariam os medicamentos biológicos no primeiro ano da série utilizada nesta análise, utilizou-se o número de pacientes em tratamento atualmente com medicamentos biológicos no SUS para o tratamento de espondilite anquilosante. Esse número de pacientes foi obtido por meio da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS), ou seja, considerando a demanda aferida a partir da quantidade de usuários no SUS atualmente em uso de medicamento biológico para o tratamento de espondilite anquilosante ($n = 38.806$ pacientes; para análise de sensibilidade foi aplicado uma variação de $\pm 10\%$). Para a estimativa do quantitativo nos anos subsequentes, considerou-se uma incidência de 3 mil novos usuários de medicamentos biológicos a cada ano (análise de sensibilidade, mín: 2.000; máx: 4.000). O número de indivíduos elegíveis por ano está apresentado a seguir.

Tabela 9. Estimativa da população elegível

Estimativa da população	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Projeção dos usuários de medicamentos biológicos no SUS para espondilite anquilosante	38.806	41.806	44.806	47.806	50.806

O *market share* do cenário atual foi estabelecido com base em informações obtidas na Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS), a partir da quantidade de usuários no SUS em uso de medicamento biológico para o tratamento de espondilite anquilosante por medicamento. Para a determinação do *market share* para os cenários alternativos também foram consideradas essas informações, juntamente com uma simulação de distribuição de *market share* para o ixequizumabe de 3% no primeiro ano, chegando a 10% no quinto ano de análise. Os dados utilizados de difusão desses medicamentos no SUS o estão apresentados a seguir.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 10. *Market share* do cenário atual

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ixequizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Adalimumabe	45%	45%	45%	45%	45%
Etanercepte	20%	20%	20%	20%	20%
Infliximabe	10%	10%	10%	10%	10%
Golimumabe	15%	15%	15%	15%	15%
Certolizumabe	10%	10%	10%	10%	10%

Tabela 11. *Market share* para o cenário alternativo

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ixequizumabe	3,0%	6,0%	8,0%	10,0%	10,0%
Adalimumabe	44,0%	43,0%	42,5%	42,0%	42,0%
Etanercepte	19,5%	19,0%	18,5%	18,0%	18,0%
Infliximabe	9,5%	9,0%	8,5%	8,0%	8,0%
Golimumabe	14,5%	14,0%	13,5%	13,0%	13,0%
Certolizumabe	9,5%	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante (PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018), se houver falha com dois AINE, deve-se considerar o uso de anti-TNF. Em caso de falha a um primeiro medicamento biológico, o paciente pode iniciar o tratamento com um segundo medicamento anti-TNF ou secuquinumabe. Em caso de falha com este segundo medicamento, é possível iniciar um terceiro tratamento, e “na ausência de resposta com o terceiro anti-TNF ou secuquinumabe por, pelo menos, 6 meses, deve-se suspender a terapia”.

Por essa razão, foi desenvolvido um modelo de Markov com três estados de saúde: tratamento com medicamento biológico de primeira, segunda e terceira linha. Para o primeiro ano de análise, a distribuição inicial dos pacientes na análise principal, de acordo com a linha

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

terapêutica, foi de 70% em 1ª linha (valores usados na análise de sensibilidade, mín 65%; máx: 75%), 20% em 2ª linha (mín 15%; máx 25%) e os demais pacientes como terceira linha (análise principal: 10%). Para os anos subsequentes, todos os novos pacientes entrariam no modelo como primeira linha. A probabilidade de descontinuação ao tratamento e de iniciar um segundo ou terceiro biológico utilizada na análise principal foi de 15% (análise de sensibilidade: mín: 10%; máx: 20%) (43).

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos utilizados na análise de custo-minimização, ou seja, apenas os custos médicos diretos referentes aos medicamentos.

Utilizando os dados da análise principal, observou-se que a incorporação de ixequizumabe no SUS para indicação proposta tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise inicia em R\$ 58 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 105 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 436 milhões em cinco anos (**Tabela 12**).

Tabela 12. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise principal)

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	R\$ 290.876.465,54	R\$ 317.818.060,92	R\$ 335.750.910,55	R\$ 352.526.382,76	R\$ 367.934.148,67	R\$ 1.664.905.968,45
Cenário alternativo	R\$ 348.994.147,26	R\$ 400.751.483,02	R\$ 426.775.366,03	R\$ 451.223.877,66	R\$ 473.885.186,38	R\$ 2.101.630.060,36
Impacto incremental	R\$ 58.117.681,72	R\$ 82.933.422,10	R\$ 91.024.455,48	R\$ 98.697.494,91	R\$ 105.951.037,71	R\$ 436.724.091,91

Além disso, são apresentados a seguir (**Tabelas 13 e 14**) os resultados de duas análises adicionais considerando o preço identificado no BPS para 9 seringas de ixequizumabe de R\$ 4.154,21 (compra em 19 de março de 2020) e a proposta de preço submetida do demandante fabricante da tecnologia para a apresentação com uma caneta aplicadora foi de R\$ 1.225,73 (indicação: adultos diagnosticados com artrite psoriática).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 13. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise adicional considerando o preço de ixequizumabe de R\$ 4.154,21)

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	R\$ 290.876.465,54	R\$ 317.818.060,92	R\$ 335.750.910,55	R\$ 352.526.382,76	R\$ 367.934.148,67	R\$ 1.664.905.968,45
Cenário proposto	R\$ 343.805.641,48	R\$ 393.274.248,13	R\$ 418.569.366,27	R\$ 442.327.345,82	R\$ 464.336.359,30	R\$ 2.062.312.960,99
Impacto incremental	R\$ 52.929.175,94	R\$ 75.456.187,21	R\$ 82.818.455,72	R\$ 89.800.963,06	R\$ 96.402.210,62	R\$ 397.406.992,55

Tabela 14. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise adicional considerando o preço de ixequizumabe de R\$ 1.225,73).

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	R\$ 290.876.465,54	R\$ 317.818.060,92	R\$ 335.750.910,55	R\$ 352.526.382,76	R\$ 367.934.148,67	R\$ 1.664.905.968,45
Cenário proposto	R\$ 299.485.029,48	R\$ 329.403.137,59	R\$ 348.473.090,56	R\$ 366.332.492,46	R\$ 382.769.550,28	R\$ 1.726.463.300,37
Impacto incremental	R\$ 8.608.563,94	R\$ 11.585.076,66	R\$ 12.722.180,01	R\$ 13.806.109,70	R\$ 14.835.401,61	R\$ 61.557.331,92

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

8. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a chamada pública nº 42/2023 para inscrição de participantes para a perspectiva do paciente, durante o período de 10/11/2023 a 20/11/2023, e 18 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

Durante a sua apresentação, a representante titular relatou que recebeu o diagnóstico de espondilite anquilosante há cinco anos e, desde o início do tratamento, faz uso de anti-TNF. O primeiro medicamento desta classe que ela utilizou foi o Cosentyx® (secuquinumabe), porém não obteve resposta efetiva, principalmente no que se refere à redução dos níveis de PCR/VHS e ao controle dos sintomas. O segundo foi o golimumabe, que também não atendeu às expectativas. O terceiro, que ainda faz uso atualmente, foi o ixequizumabe. Segundo a participante, esse último medicamento proporcionou uma melhora significativa no seu quadro clínico, com redução dos sintomas e impactos positivos na sua qualidade de vida, possibilitando-a retomar as suas atividades de vida diária.

De acordo com a participante, foi com o ixequizumabe que os índices de PCR/VHS melhoraram. Além disso, as dores nas articulações diminuíram e, na última ressonância magnética que realizou, não apareceram lesões ou inflamações na sacroilíaca. Outro aspecto por ela destacado foi que, desde os 13 anos, tem tireoidite de Hashimoto. Segundo ela, com o uso da tecnologia avaliada, as taxas de TSH, que estavam sem controle desde o diagnóstico desta segunda condição de saúde, reduziram aos níveis normais. Ademais, ela declarou acessar o medicamento por meio do plano de saúde e fazer uso há oito meses.

Durante a sua explanação, a participante foi questionada acerca do uso de anti-inflamatórios, sobre quais foram os principais impactos na sua qualidade de vida, por quanto tempo utilizou os outros biológicos e quais foram os motivos que levaram à necessidade de trocar de medicamento e se ela observou algum evento adverso com o uso do ixequizumabe. Na ocasião, informou que no início do tratamento fez uso de anti-inflamatório por três meses, porém, precisou trocar por outro medicamento desta classe após falha terapêutica, sendo que este segundo ela segue fazendo junto ao ixequizumabe, pois sozinho não consegue controlar a doença. Sobre o uso de outros biológicos, pontuou que fez uso do secuquinumabe por 12 meses e que precisou trocar ambos os medicamentos após falha terapêutica, considerando que não houve melhoras nos sintomas e nos níveis de PCR/VHS. Como evento adverso, destacou que sente dores no local da aplicação, mas que isso ocorre somente no dia da administração do medicamento. Sobre os impactos na qualidade de vida, relatou que agora consegue fazer caminhadas, trabalhar 8 horas por dia sem dores e que não sente mais rigidez matinal.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Uma integrante do Comitê perguntou sobre quais os sintomas mais recorrentes e sobre o que seria a perda da eficácia dos medicamentos. A participante pontuou que para todo biológico é necessário fazer o uso de três a seis meses para verificar se ele é eficiente. No seu caso, o secuquinumabe foi eficiente por seis meses, conseguindo controlar a doença. Mas, nunca reduziu as taxas de PSR/VHS. Fez uso do golimumabe durante 24 meses, porém, teve uma reação alérgica e o medicamento não estava mais melhorando os sintomas.

Ao ser questionada sobre a intensidade dos sintomas e sobre como é conviver com a condição de saúde em questão quando o medicamento não faz efeito, relatou que a dor aumenta gradativamente e quando está em crise não consegue se levantar da cama, pois o corpo fica muito debilitado. Além disso, a rigidez matinal a acompanha ao longo do dia, impedindo-a de realizar atividades como andar e se sentar, por exemplo. Quando o medicamento é eficiente, há melhoras dos sintomas.

Outra integrante do Comitê questionou sobre o tempo de espera para conseguir o medicamento pelo plano de saúde e se no período de uso houve falta do medicamento. A participante informou que não houve dificuldade de acesso à tecnologia pelo plano de saúde e que a recebe regularmente. Porém, quando há troca de medicamentos, há atrasos no fornecimento, podendo ficar até 90 dias sem receber o novo fármaco. Neste intervalo, é necessário continuar fazendo uso daquele que não é mais eficaz, o que ocasiona a exacerbação dos sintomas, tendo em vista que a troca de medicamento foi decorrente da sua ineficiência. A mesma integrante do Comitê ainda questionou se, em algum momento, enquanto aguardava a liberação do medicamento, ela precisou custear a compra com recursos próprios, ao passo que a participante respondeu não ter sido necessário.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov, EudraCT e Cortellis™, a fim de se localizarem medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial (EpA) radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (uso de anti-inflamatórios não esteroides - AINE). A busca foi realizada em novembro de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 M45 (1)
- (ii) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Axial Spondylarthritis | Phase 3, 4 (2)
- (iii) EudraCT: Ankylosing Spondylitis AND Phase 3 OR Phase 4 (3)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

(iv) Cortellis: Current Development Status (Indication (Spondylarthritis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) (4)

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Foram excluídas as tecnologias adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, secuquinumabe e infliximabe, constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente da espondilite anquilosante (denominação anterior da EpA).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 4 potenciais tecnologias para o tratamento pacientes adultos com EpA radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia com AINE (**Quadro 8**).

Quadro 8 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com EpA radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia com AINE.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Tofacitinibe	Inibidor de Jak-1 e Jak-3	Oral	Fase 4	Anvisa: registrado (2024) EMA: registrado (2021)
Upadacitinibe	Inibidor de Jak-1	Oral	Fase 3	Anvisa e EMA: registrado (2022)
Bimequizumabe	Inibidor de IL17A e IL17F	Subcutânea	Fase 3	EMA: registrado (2023)
Filgotinibe	Inibidor de Jak-1	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 02 de abril de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; JAK – janus quinase; IL - interleucina

O tofacitinibe, um inibidor de Jak-1 e Jak-3, está em fase 4 de desenvolvimento e obteve registro para adultos com EpA radiográfica na Anvisa (2024) e EMA (2021), para aqueles que tiveram resposta inadequada a AINE (3-7).

O upadacitinibe é um inibidor da Jak-1, está em fase 3 de desenvolvimento e foi registrado desde o ano de 2022 para adultos com EpA radiográfica e não radiográfica com sinais objetivos de inflamação. Na Anvisa, o registro é para a manifestação radiográfica da doença e ausência/insuficiente resposta a AINE. Na EMA, para as formas radiográficas ou não, também com falha a AINE (3-7).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Em 2023, nota da EMA recomenda cautela na utilização de inibidores de JAK por pacientes maiores de 65 anos de idade com fatores de risco para doenças cardiovasculares (11).

O bimequizumabe é um anticorpo monoclonal de uso subcutâneo que neutraliza as interleucinas (IL) 17A e 17F. Obteve registro na EMA (2023) para tratamento da EpA radiográfica e não radiográfica em pacientes adultos que não responderam ou são intolerantes a AINE (4-7). Estudo de extensão (NCT04436640), que avalia a eficácia, segurança e tolerabilidade do medicamento nas populações com a doença radiográfica e não radiográfica, com falha a AINE, está em andamento, com previsão para ser concluído em 2026 (2-4).

O filgotinibe é um inibidor seletivo da Janus quinase 1 (Jak-1), de uso oral, que está registrado para o tratamento de outras condições clínicas, entretanto, para a população em análise, está em fase 3 de desenvolvimento. O estudo NCT05785611 está recrutando pacientes adultos com EpA radiográfica ou não que tiveram resposta inadequada ou intolerância a AINE, e tem previsão para ser concluído em 2026 (3-7).

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 28 de novembro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
2. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. Acessado em 28 de novembro de 2023. Disponível em: <https://eudract.ema.europa.eu/>
3. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 28 de novembro de 2023. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Spondyloarthritis,%20Axial&studyComp=2015-01-01_&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com,studyType:int
4. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em agosto de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
5. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 28 de novembro de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
6. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 28 de novembro de 2023. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
7. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 28 de novembro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Secukinumab for treating non-radiographic axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance [TA719]. Published: 21 July 2021. Acessado em 30 de novembro de 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta719/chapter/1-Recommendations>
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [Internet]. Acessado em 30 de novembro de 2023. Disponível em:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0475_complete_Cosentyx_AS_Aug-25-16.pdf

10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Upadacitinib for treating active non-radiographic axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance [TA861]. Published: 01 February 2023. Acessado em 30 de novembro de 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta861/chapter/1-Recommendations>
11. EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 02 de abril de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>

10. ACEITABILIDADE

A adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos médicos especialistas consultados na reunião de escopo, para atualização deste PCDT, para compor a pergunta norteadora deste relatório. Entretanto, observa-se que o ixequizumabe apresenta perfil semelhante aos dos medicamentos atualmente disponibilizados no SUS em termos de posologia (por exemplo, frequência de administrações), via de administração e possibilidade de autoaplicação (via subcutânea, assim como a maioria dos medicamentos biológicos), assim como em relação à ocorrência de eventos adversos graves que poderiam comprometer a adesão.

Apesar de não ter sido objetivo, conforme mencionado anteriormente, em uma busca na literatura foram identificados estudos avaliando a aceitabilidade de ixequizumabe para outras doenças reumáticas, os quais indicaram que a tecnologia avaliada demonstrou um perfil favorável em relação a adesão, satisfação e preferência (45–47). Não foram identificados estudos semelhantes avaliando o ixequizumabe para a indicação proposta no presente relatório.

11. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Ixequizumabe deve ser armazenado e refrigerado a 2°C a 8°C, e protegido da luz. Este medicamento pode ser armazenado sem refrigeração por até 5 dias a uma temperatura que não exceda 30°C (48).

Ixequizumabe está disponível para administração subcutânea, sendo possível a autoaplicação por parte do paciente, com as devidas orientações (48).

Outros medicamentos atualmente disponibilizados para a mesma indicação, como o golimumabe, apresentam requisitos similares quanto às necessidades de infraestrutura, transporte, armazenamento e recursos humanos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Sendo assim, não se espera dificuldades adicionais para a implementação ou viabilidade técnico-operacional para a disponibilização do medicamento ixekizumabe.

12. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada em junho de 2022 por ixekizumab foram encontradas avaliações do NICE (Inglaterra) e CADTH (Canadá). Não foram encontradas avaliações do ixekizumabe na SMC (Escócia), PBAC (Austrália) e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*) (Argentina).

O NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) recomenda ixekizumabe, somente se o fabricante fornecer ixekizumabe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente, como uma opção para: tratamento da espondilite anquilosante ativa que não é suficientemente controlada com terapia convencional, ou espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação (mostrado por proteína C reativa elevada ou ressonância magnética) que não é suficientemente controlada com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), em adultos. É recomendado apenas se: os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa não são adequados ou não controlam a condição suficientemente bem, e empresa fornece ixekizumab de acordo com o acordo comercial (49).

O CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomenda que o ixekizumabe seja reembolsado para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que responderam inadequadamente ou são intolerantes à terapia convencional, se as seguintes condições forem atendidas: ser reembolsado de maneira semelhante a outros inibidores da interleucina-17 (IL-17) para o tratamento da espondilite anquilosante; e o ixekizumabe deve proporcionar economia de custos para os planos de medicamentos em relação ao tratamento biológico menos dispendioso reembolsado para o tratamento da espondilite anquilosante (50).

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliou-se a eficácia, segurança e aspectos econômicos do ixekizumabe para pacientes com espondiloartrite axial radiográfica (espondilite anquilosante) e não radiográfica. Para este tema, o corpo da melhor evidência científica disponível, localizado a partir de busca sistematizada e sensível, é composto por três ensaios clínicos randomizados: dois para a forma radiográfica da doença (COAST-V e COAST-W) e um para a forma não radiográfica (COAST-X). Além destes três ensaios clínicos, foram incluídas sete revisões sistemáticas com meta-análise (37-39 ,51–54). Foram encontradas informações sobre alguns dos desfechos propostos, como resposta clínica

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

(ASAS40 E ASAS20), doença inativa (ASDAS<1,3%), baixa atividade da doença (ASDAS<2,1%) PCR, produtividade, capacidade funcional, dor, sono e segurança.

Importante frisar que, por tratar-se de uma doença crônica e sem cura, todos os pacientes alocados nos grupos placebo estavam recebendo medicamentos cDMARDs ou AINEs, a depender do protocolo de cada estudo. Neste sentido, em comparação com placebo, os indivíduos nos grupos do ixequizumabe exibiram maior taxa de resposta, isto é, mais pacientes alcançaram os desfechos ASAS40 e ASAS20, podendo chegar a mais de três vezes o risco de alcançar resposta comparado a placebo. Com relação à comparação versus a outros medicamentos biológicos de interesse (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe), não houve diferenças estatisticamente significativas em comparação aos desfechos de eficácia e segurança.

A evidência disponível é mais robusta para a forma radiográfica da doença. Em geral, a evidência encontrada mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre todos os biológicos na maioria dos desfechos, porém ixequizumabe se destaca trazendo uma magnitude maior de efeito no ASAS40 (40% de melhora funcional). Em relação à segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre as intervenções, a não ser na incidência de infecções.

Em relação às avaliações econômicas, com base nos resultados obtidos na avaliação de custo-minimização, observou-se que o uso de ixequizumabe apresentou maior custo anual (primeiro ano e ano subsequente) quando comparado aos medicamentos atualmente disponibilizados para pelo SUS (com a diferença de custo anual variando entre 44 mil reais e 54 mil reais, a depender do comparador). Além disso, na análise de impacto orçamentário, observou-se que a incorporação de ixequizumabe no SUS para indicação proposta tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise iniciou em R\$ 57 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 105 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 433 milhões em cinco anos. Apesar disso, é possível que frente à competição com outros biológicos já disponíveis no SUS, o preço de ixequizumabe reduza, em caso de incorporação, o que poderia reduzir os resultados obtidos e a discrepância em relação aos medicamentos atualmente em uso no SUS.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 128ª Reunião Ordinária, realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides). Consideraram-se elevadas as estimativas de custo incrementais nas análises de custo-minimização e de impacto orçamentário.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

15. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência T e IE. PORTARIA CONJUNTA N° 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018. Aprova o Protoc Clínico e Diretrizes Ter da Espondilite Ancilosante. 2018;
2. BMJ Best Practice. Espondilite Anquilosante.
3. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006 Jun;20(3):451–71.
4. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2008 Jul;67(7):955–9.
5. Azevedo VF, Rossetto CN, Lorencetti PG, Tramontin MY, Fornazari B, Araújo D V. Indirect and direct costs of treating patients with ankylosing spondylitis in the Brazilian public health system. Rev Bras Reumatol. 2016;56(2):131–7.
6. Hamilton L, Barkham N, Bhalla A, Brittain R, Cook D, Jones G, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. Rheumatology (Oxford). 2017 Feb;56(2):313–6.
7. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(10):1599–613.
8. Yu DTTA. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate.
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984 Apr;27(4):361–8.
10. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2018 Mar;30(2):137–43.
11. Akkoç N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. Curr Rheumatol Rep. 2008 Oct;10(5):371–8.
12. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Espondiloartrites: cartilha para pacientes. Comissão de espondiloartrites. 2019.
13. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. Rheum Dis Clin North Am. 1998 Nov;24(4):663–76, vii.
14. Dougados M. Diagnostic features of ankylosing spondylitis. Vol. 34, British journal of rheumatology. England; 1995. p. 301–3.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

15. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Jul;13(4):265–72.
16. Gehlen M, Regis KC, Skare TL. Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics of spondyloarthritis patients with and without acute anterior uveitis. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(3):141–4.
17. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011 Apr;341(4):287–8.
18. Conde RA, Sampaio-Barros PD, Donadi EA, Kraemer MHS, Persoli L, Coimbra IB, et al. Frequency of the HLA-B27 alleles in Brazilian patients with AS. Vol. 30, *The Journal of rheumatology*. Canada; 2003. p. 2512.
19. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci*. 2013 Jun;345(6):431–6.
20. Wang H, Yu H, Wang T, Liu N, Zhang X, Wei Q, et al. TCM nonpharmacological interventions for ankylosing spondylitis: A protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb;100(6):e24279.
21. Zhao J, Huang C, Huang H, Pan J-K, Zeng L-F, Luo M-H, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2020 Jun;40(6):859–72.
22. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):650–7.
23. Citera G, Scarafia S, Sommerfleck F. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1).
24. Skare TL, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Braga A, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. The Journal of Rheumatology Ethnic Influence in Clinical and Functional Measures of Brazilian Patients with Spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):141–7.
25. Resende GG, Meirelles EDS, Marques CDL, Chiereghin A, Lyrio AM, Ximenes AC, et al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):1–35.
26. Rodrigues CEM, Vieira WP, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, Ximenes AC, et al. Low prevalence of renal, cardiac, pulmonary, and neurological extra-articular clinical manifestations in spondyloarthritis: Analysis of the Brazilian registry of spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(3):375–83.
27. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8):3079–93.
28. Sítio eletrônico da Anvisa. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351810931201604/>
29. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

30. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação CMED. Secretaria Executiva. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG).
31. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2018 Dec;392(10163):2441–51.
32. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim T-H, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2020 Jan;395(10217):53–64.
33. Deodhar A, Mease P, Rahman P, Navarro-Compán V, Marzo-Ortega H, Hunter T, et al. Ixekizumab Improves Patient-Reported Outcomes in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from the Coast-X Trial. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar;8(1):135–50.
34. Deodhar AA, Mease PJ, Rahman P, Navarro-Compán V, Strand V, Hunter T, et al. Ixekizumab improves spinal pain, function, fatigue, stiffness, and sleep in radiographic axial Spondyloarthritis: COAST-V/W 52-week results. *BMC Rheumatol*. 2021 Sep;5(1):35.
35. Dougados M, Wei JC-C, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb;79(2):176–85.
36. Braun J, Kiltz U, Deodhar A, Tomita T, Dougados M, Bolce R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis: 2-year results from COAST. *RMD open*. 2022 Jul;8(2).
37. Truong SL, Chin J, Liew DFL, Zahir SF, Ryan EG, Rubel D, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Inflammatory Bowel Disease Adverse Events with Anti-Interleukin 17A Agents and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatic Disease and Skin Psoriasis. *Rheumatol Ther*. 2021 Dec;8(4):1603–16.
38. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2020 Aug;39(8):2307–15.
39. Cao Z, Guo J, Li Q, Li Y, Wu J. Optimal Biologic Drugs for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: Results from a Network Meta-Analysis and Network Metaregression. *Biomed Res Int*. 2022;2022:8316106.
40. Akkoç N, Arteaga CH, Auteri SE, Betts M, Fahrbach K, Kim M, Kiri S, Neupane B, Gaffney K, Mease PJ. Comparative Efficacy of Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs for Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: A Systematic Literature Review and Bucher Indirect Comparisons. *Rheumatol Ther*. 2023 Apr;10(2):307-327. doi: 10.1007/s40744-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

41. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Certolizumabe Pegol para o tratamento de Espondiloartrite Axial (relatório de recomendação). N° 317. Dezembro/2017.
42. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante (relatório de recomendação). N° 213. Maio/2016.
43. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Secuquinumabe para o tratamento da Espondilite Anquilosante (relatório de recomendação). N° 318 Janeiro/2018.
44. Ministério da Saúde. Conitec. Ixequizumabe na artrite psoriásica ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença. 2020. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_ixequizumabe_artritepsoriaca_536_31_2020_final.pdf
45. Azhar A, Zaayman M, Silfvast-Kaiser A, Kivelevitch D, Menter A, Paek SY. Ixequizumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Patient adherence, satisfaction, and preferences. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14486.
46. Blauvelt A, Shi N, Burge R, Malatestinic WN, Lin C-Y, Lew CR, et al. Comparison of real-world treatment patterns among patients with psoriasis prescribed ixekizumab or secukinumab. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr;82(4):927–35.
47. Murage MJ, Gilligan AM, Tran O, Goldblum O, Burge R, Lin C-Y, et al. Ixequizumab treatment patterns and healthcare utilization and costs for patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2021 Feb;32(1):56–63.
48. ANVISA. TALTZ® - ixekizumabe (bula).
49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ixequizumab for treating axial spondyloarthritis. Published 21 July 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta718/chapter/1-Recommendations>
50. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ixequizumab. 2020. Available from: <https://www.cadth.ca/ixekizumab-1>
51. Yin Y, Wang M, Liu M, Zhou E, Ren T, Chang X, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1).
52. Wang P, Zhang S, Hu B, Liu W, Lv X, Chen S, et al. Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3053–65.
53. He C, Xue C, Zhu G, Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(4):895–906.
54. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of secukinumab and ixekizumab in patients with active ankylosing spondylitis. *Z Rheumatol*. 2021;80(8):776–84.

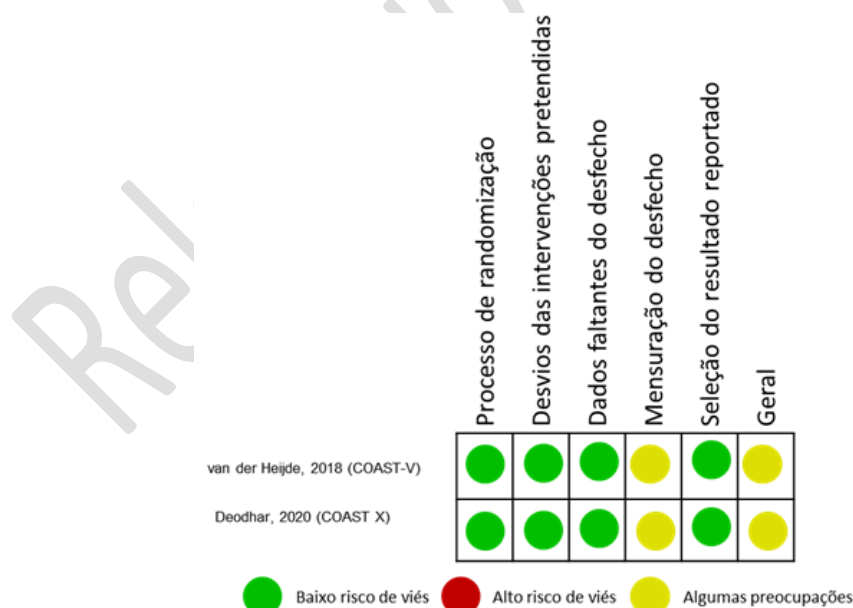
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

APÊNDICE 1 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Os resultados da avaliação do risco de viés dizem respeito ao primeiro seguimento, de 16 semanas. Este período foi escolhido devido à maior robustez dos processos de randomização e por ser possível manter a comparação entre braços do estudo. Nos dois ensaios clínicos de ixequizumabe, no período após 16 semanas, quando os pacientes dos braços placebo (e comparador ativo, no caso de adalimumabe em COAST-V) foram re-randomizados para os esquemas terapêuticos do medicamento, a partir deste momento não houve mais braços de comparação, uma vez que todos os braços dos estudos passaram a receber somente ixequizumabe em esquemas diferentes (a cada 2 ou 4 semanas). Dessa forma, considerar-se-á apenas o período de 16 semanas. A avaliação foi realizada para o desfecho ASAS40 (desfecho primários dos estudos incluídos).

A avaliação do risco de viés resultou em ‘algumas preocupações’ para os ensaios COAST-V e COAST-X nas dimensões. Os motivos para cada avaliação podem ser consultados mediante solicitação do arquivo aos autores deste PTC.



Risco de viés por ensaio clínico de ixequizumabe em pacientes com espondiloartrite axial.

Fonte: Elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Avaliação crítica de revisões sistemáticas

As revisões sistemáticas com meta-análise ou com meta-análise em rede incluídas neste parecer apresentaram qualidade alta a moderada, uma vez que apresentaram falhas em alguns domínios críticos e/ou não críticos da ferramenta AMSTAR2 (56). Os domínios críticos mais afetados foram protocolo e estudos excluídos.

Qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análise ou meta-análises em rede avaliadas pela ferramenta AMSTAR2.

Critérios críticos do AMSTAR2																
Estudo	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16
Truong et al., 2021	ok	parcial	ok	ok	ok	ok	não	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok
Deodhar et al., 2020	ok	não	não	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok	ok
Cao et al. (2022)	ok	não	não	ok	não	não	não	ok	ok	ok	ok	não	ok	não	ok	ok

Fonte: Elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

APÊNDICE 2 – PATENTES

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de março de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis: ["ixekizumab"]
- (2) Espacenet; PatentScope e Orange book: documento de patente internacional
- (3) INPI: documento de patente nacional

2. Busca patentária

As patentes vigentes do IXEQUIZUMABE são:

- I. PI0619792-2, de titularidade da Eli Lilly and Company (US), versa sobre “Anticorpo monoclonal ANTI-IL-17 humanizado, composição e uso do referido anticorpo” e tem vigência prevista até 05/12/2026.
- II. BR112014021308 9, de titularidade da Eli Lilly and Company (US), versa sobre “Formulações farmacêuticas de anticorpos” e tem vigência prevista até 01/03/2033.

Referências

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson
2. Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 11 mar 2024.
3. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 11 mar 2024.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 11 mar 2024.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 11 mar 2024.
6. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- 
7. <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 11 mar 2024.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136