Brasília, DF | julho de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

N° 910

Ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral

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
Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)
Vinícius Lins Ferreira – UATS/HAOC
Rosa Camila Lucchetta – 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
Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Patente
Munique Goncalves Guimaraes – CMTS/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 n° 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 da 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.

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 – SECTICS, 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 população[1].

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

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

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: RESULTADOS PARA DESFECHOS RELATIVOS À EFICÁCIA. 26
TABELA 2 - RESULTADO NMA DESFECHO ASAS20 (COMPARAÇÕES DE INTERESSE). 29
TABELA 3 - RESULTADO NMA (COMPARAÇÕES DE INTERESSE): RESPOSTA ASAS40 E EVENTOS ADVERSOS GRAVES. FONTE: CAO ET AL. (2022) (36). 31
TABELA 4. SÍNTESE DE SEGURANÇA. 32
TABELA 5. MEDICAMENTOS, UNIDADE CONSIDERADA, CUSTOS E QUANTIDADE CONSUMIDAS 37
TABELA 6. CUSTOS DOS MEDICAMENTOS 38
TABELA 7. RESULTADO DA ANÁLISE (ANÁLISE PRINCIPAL). 39
TABELA 8. DIFERENÇA ENTRE O CUSTO ANUAL (PRIMEIRO ANO) DE IXEQUIZUMABE APÓS APLICAÇÃO DE DESCONTO (25%, 50%, 75%, 90%) E MEDICAMENTO BIOLÓGICO. 39
TABELA 9. CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO – ANO SUBSEQUENTE, CONSIDERANDO VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS. 39
TABELA 10. RESULTADO DA ANÁLISE ADICIONAL (CUSTO DE IXEQUIZUMABE DE R$ 4.154,21). 40
TABELA 11. RESULTADO DA ANÁLISE ADICIONAL (CUSTO DE IXEQUIZUMABE DE R$ 1.225,73) 40
TABELA 12. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL. 42
TABELA 13. *MARKET SHARE* DO CENÁRIO ATUAL. 42
TABELA 14. *MARKET SHARE* DO CENÁRIO PROPOSTO 43
TABELA 15. CUSTOS ANUAIS DOS MEDICAMENTOS. 43
TABELA 16. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (ANÁLISE PRINCIPAL). 44
TABELA 17. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA. 44
TABELA 18. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (ANÁLISE ADICIONAL CONSIDERANDO O PREÇO DE IXEQUIZUMABE DE R$ 4.154,21) 45
TABELA 19. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (ANÁLISE ADICIONAL CONSIDERANDO O PREÇO DE IXEQUIZUMABE DE R$ 1.225,73). 45
TABELA 20. RESULTADO DA ANÁLISE (ANÁLISE PRINCIPAL) – NOVA PROPOSTA COMERCIAL DE IXEQUIZUMABE. 63
TABELA 21. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (ANÁLISE PRINCIPAL) – NOVA PROPOSTA COMERCIAL DE IXEQUIZUMABE. 63
TABELA 22. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (ANÁLISE PRINCIPAL) – NOVA PROPOSTA COMERCIAL DE IXEQUIZUMABE (*MARKET SHARE* CONSERVADOR). 63

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA IXEQUIZUMABE, SEGUNDO INFORMAÇÕES DA BULA (28). 19
QUADRO 2: PREÇO DO IXEQUIZUMABE..... 21
QUADRO 3: PERGUNTA PICOS (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADORES, *OUTCOMES* [DESFECHOS] E *STUDY TYPES* [TIPOS DE ESTUDOS])..... 22
QUADRO 4. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELA BUSCA ESTRUTURADA COM PARTICIPANTES COM ESPONDILOARTRITE AXIAL..... 24
QUADRO 5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (ADAPTADO DA FERRAMENTA GRADE)..... 33
QUADRO 6. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO..... 35
QUADRO 7. POSOLOGIA RECOMENDADA PARA OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. 36
QUADRO 8 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM ESPONDILOARTRITE AXIAL RADIOGRÁFICA E NÃO RADIOGRÁFICA PREVIAMENTE TRATADOS COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS (ANTI-TNF) E FALHOS..... 48
QUADRO 9. ORIGEM E CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº27..... 52
QUADRO 10 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DE CONTRIBUIÇÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC ACERCA DA TECNOLOGIA AVALIADA, PRESENTES NA CP Nº 27/2024. 53
QUADRO 11 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DE CONTRIBUIÇÕES SOBRE OS EFEITOS POSITIVOS/FACILIDADES E EFEITOS NEGATIVOS/DIFICULDADES DO MEDICAMENTO EM AVALIAÇÃO, PRESENTES NA CP Nº 27/2024. 54
QUADRO 12 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DAS CONTRIBUIÇÕES ACERCA DA EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS, PRESENTES NA CP Nº 27/2024..... 56

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE ESPONDILITE ANCILOSANTE (MANIFESTAÇÃO AXIAL). LEGENDA: *HIPERSENSIBILIDADE OU CONTRAINDICAÇÃO ABSOLUTA. **FALHA: ASDAS≥2,1 OU BASDAI 4 E DIAR 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). 18
FIGURA 2. RESULTADO NMA DESFECHO ASAS20. 28
FIGURA 3. RESULTADO NMA: RESPOSTA ASAS40 (VERMELHO) E EVENTOS ADVERSOS GRAVES (AZUL). 30
FIGURA 4 - FREQUÊNCIA DE OUTROS MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO ESPONDILOARTRITE AXIAL QUE OS PARTICIPANTES DA CP Nº 27/2024 INFORMARAM TER EXPERIÊNCIA. FONTE: CP Nº 27/2024, CONITEC. 56
FIGURA 5 - SÍNTESE TEMÁTICA DAS CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO REFERENTE A CP 27/2024. FONTE: CP Nº 27/2024, CONITEC. 59
FIGURA 6. ANÁLISE DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO DE IXEQUIZUMABE. FONTE: MATERIAL CP 62

Sumário

1 APRESENTAÇÃO 10
2 CONFLITOS DE INTERESSE 10
3 RESUMO EXECUTIVO 11
4 INTRODUÇÃO 15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos 15
4.2 Diagnóstico e tratamento recomendado 16
5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 19
5.1 Características gerais 19
5.2 Preço da tecnologia 21
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 22
6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia 26
7 QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS 32
8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS 35
9 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 35
9.1 Avaliação econômica 35
9.2 Análise de impacto orçamentário 41
10 PERSPECTIVA DO PACIENTE 46
11 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 47
12 ACEITABILIDADE 49
13 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 49
14 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS 50
15 CONSIDERAÇÕES FINAIS 50
16. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 51
17. CONSULTA PÚBLICA 51
Contribuições para o tópico evidências científicas 59
Contribuições para o tópico estudos econômicos 60
Contribuições adicionais 60
Análises complementares 62
18. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 64
19. DECISÃO 64
20. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 65
APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA 69

APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS 73
APÊNDICE 3 – CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS 75
APÊNDICE 4 – RESULTADOS ADICIONAIS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA 78
APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS 83
APÊNDICE 6 – PATENTE 84

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à demanda pela incorporação do ixequizumabe para o tratamento de pacientes com espondiloartrite axial e com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral, proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS (MS), em função do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondilite Ancilosante. 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 aos tratamentos com ixequizumabe na referida população.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ixequizumabe.
Indicação: Tratamento de adultos com espondiloartrite axial (antes referida como espondilite anquilosante ou ancilosante) com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral
Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).
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 com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral?
Síntese das evidências: A evidência encontrada, sendo identificado um ensaio clínico e duas revisões sistemáticas, mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre todos os biológicos na maioria dos desfechos. Para o desfecho ASAS40, na análise entre ixequizumabe e os comparadores de interesse deste documento não foi observado 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]), e secuquinumabe (1,29 [0,78-2,14]). Para esse desfecho, ixequizumabe apresentou maior eficácia na comparação com placebo. Resultados semelhantes aos anteriormente mencionados foram observados para outros desfechos de eficácia avaliados (ASAS20, BASDAI, ASDAS e outros Patient Reported Outcomes). Em relação à segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre as intervenções ativas. A certeza da evidência foi baixa na comparação entre ixequizumabe e os demais comparadores ativos, e moderada na comparação com placebo.
Avaliação Econômica (AE): Ixequizumabe apresentou desempenho semelhante em termos de eficácia e segurança em relação aos demais medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe e certolizumabe), e, portanto, foi desenvolvida uma análise de custo-minimização. 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. Foi considerado apenas os custos de aquisição dos medicamentos. O resultado da análise principal 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).
Análise de Impacto Orçamentário (AIO): O número de pacientes elegíveis para a indicação proposta do tratamento de espondilite ancilosante foi obtido por meio de dados do DATASUS, sendo estimados em torno de 5 e 7 mil novos pacientes a cada ano. O *market share* utilizado para o ixequizumabe foi de 3% no primeiro ano, chegando a 10% no quinto ano de análise. O impacto orçamentário incremental foi de R$ 7 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 100 milhões no quinto ano de análise, totalizando R$ 251 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 (MHT): Foram detectadas 4 (quatro) tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos diagnosticados com EpA radiográfica e não radiográfica, previamente tratados com medicamentos biológicos (anti-TNF) e falhos. Um inibidor de IL-17 (bimequizumabe) e três inibidores da janus quinase (tofacitinibe, upadacitinibe e filgotinibe). O tofacitinibe e o upadacitinibe possuem registro na FDA 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 foi identificada 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, na análise de impacto orçamentário, observou-se que a incorporação de ixequizumabe no SUS para indicação proposta tem como resultado um incremento de custos. 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.

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 com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumor. Consideraram-se elevados os custos incrementais estimados nas análises de custo-minimização e de impacto orçamentário.

Consulta pública: A consulta pública nº 27/2024 ficou vigente no período entre 24/05/2024 e 12/06/2024, durante o qual foram recebidas 75 contribuições, sendo que 74 (99%) expressaram a opinião de que a tecnologia em questão deve ser incorporada e 1 (1%) que não deve ser incorporada no SUS. Como argumento para discordância, os participantes destacaram que se trata de um medicamento seguro, eficaz e que sua incorporação representaria mais uma opção de tratamento em casos de falha terapêutica. Aqueles com experiência no uso do ixequizumabe pontuaram que ele contribui para o controle da doença após falha terapêutica, possui baixa toxicidade e impacta positivamente na qualidade de vida. Contudo, há dificuldades de acesso e a tecnologia apresenta alguns eventos adversos. Aqueles com experiência com outros medicamentos para o tratamento da condição de saúde em questão apontaram que estes também são eficazes e seguros, porém, podem apresentar falha terapêutica, sendo necessário

ter outras opções medicamentosas. Além disso, há risco aumentado para infecções e tuberculose. Foram identificadas 16 (21%) contribuições não vazias para evidências clínicas e 9 (12%) para estudos econômicos. Em relação às contribuições feitas nos campos de "Evidências Científicas" e "Estudos econômicos", diversas destacaram o potencial clínico (por exemplo, alcance de remissão clínica) do uso do ixequizumabe para o tratamento da espondiloartrite, incluindo para pacientes atualmente alegadamente desassistidos (contraindicação ao uso de anti-TNF). Após submissão de proposta comercial pela empresa detentora do registro do medicamento, os resultados das avaliações econômicas atualizados foram substancialmente menores comparados àqueles da reunião inicial (ACM: maior custo incremental entre R$ 2 e 12 mil, a depender do comparador; IO acumulados em cinco anos de até 34 milhões de reais).

Recomendação final da Conitec: Aos 3 (três) dias do mês de julho de 2024, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de tumoral. Os membros do Comitê de Medicamentos entenderam que o tratamento com ixequizumabe não é superior ou mais vantajoso economicamente que os já incorporados ao Sistema Único de Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 907/2024.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral, publicada no Diário Oficial da União número 163, seção 1, página 140, em 23 de agosto de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	Preço PMVG 18% para a seguinte apresentação em 05/2024 (ver seção 17, consulta pública): 80MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1ML: R$ 5.580,41
Preço final para incorporação	R$ 1.220,21 (ver seção 17, consulta pública, em contribuições adicionais e análises complementares)
Diferença em relação ao preço CMED 18%	R$ 4.360,20 (78,0%)
Custo anual de tratamento por paciente	R$ 15.862,73
Resultado do estudo de custo-minimização	**Diferença de custo no primeiro ano de tratamento em relação aos seguintes comparadores (Tabela 20)** Adalimumabe: R$ 12.369,89 Secuquinumabe: R$ 6.796,65 Etanercepte: R$ 7.503,73 Infliximabe: R$ 3.712,97 Golimumabe: R$ 2.611,31 Certolizumabe: R$ 2.108,29
População estimada	2025 – 5.192; 2026 – 5.824; 2027 – 6.452; 2028 – 7.080; 2029 – 7.708

Impacto orçamentário incremental	Tabelas 21 e 22 Taxa de difusão variando entre 3% e 10% ao longo de cinco anos 2025: R$ 1.040.090; 2026: R$ 3.217.240; 2027: R$ 6.238.128; 2028: R$ 10.155.085; 2029: R$ R$ 13.915.078; Acumulado: R$ 34.565.620 Taxa de difusão conservadora, variando entre 1% e 5% ao longo de cinco anos 2025: R$ 287.581; 2026: R$ 889.555; 2027: R$ 1.919.439; 2028: R$ 3.341.601; 2029: R$ 5.185.939; Acumulado: R$ 11.624.116

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 o dano estrutural é menor ou inexistente, muitas vezes não perceptível em radiografias, mas detectável em ressonância magnética, que possibilita a visualização de sinais inflamatórios articulares, como sacroileíte.

Dessa forma é possível classificar genericamente as espondiloartrites axiais como EpA radiográfica (anteriormente conhecida como espondilite anquilosante ou ancilosante) e EpA não radiográfica. A principal diferença entre as duas é a presença ou a ausência de alterações estruturais na coluna e nas articulações sacroilíacas, 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).

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 forma radiográfica, 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 com espondiloartrite axial não radiográfica que apresentam manifestações músculo-esqueléticas (axiais ou periféricas)*".

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) (Figura 1).

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 ancilosante (manifestação axial).

Figura 1. Fluxograma de espondilite ancilosante (manifestação axial). Legenda: *Hipersensibilidade ou contraindicação absoluta. **Falha: ASDAS≥2,1 ou BASDAI 4 e diar 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).

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 1** 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 adultos com espondiloartrite axial (antes referida como espondilite anquilosante ou ancilosante) com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral
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. 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 6**.

Os textos a seguir foram extraídos 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 tínea. 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 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 tínea, 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).

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 com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral?,* um parecer técnico-científico foi conduzido. A pergunta, estruturada segundo o acrônimo PICOS é descrita abaixo (**Quadro 3**).

Métodos utilizados para a elaboração do PTC são detalhados no **Apêndice 1**. O processo de seleção dos estudos é apresentado no **Apêndice 2.**

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

População	Pacientes com diagnóstico de espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral
Intervenção	Ixequizumabe na dose recomendada de 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas.
Comparadores	Adalimumabe Etanercepte Infliximabe Golimumabe Certolizumabe pegol Secuquinumabe
Desfechos (*Outcomes*)	Primários: Resposta Clínica (ASAS20 e ASAS40) Eventos adversos graves 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 um ensaio clínico pivotal em que se avaliam tratamentos com ixequizumabe em indivíduos com histórico de falha prévia a tratamentos com medicamentos biológicos da classe dos ant-TNF (31) (além de três estudos de extensão (32–34)) e duas revisões sistemáticas com meta-análise (35,36) 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

ixequixumabe em indivíduos falhos a anti-inflamatórios não esteroidais que é a população alvo deste parecer.

As características dos estudos selecionados são mostradas na sequência (Quadro 4 e Apêndice 3).

Quadro 4. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada com participantes com espondiloartrite axial

ECRs							
Estudo	**Desenho do estudo**	**Características gerais da população**	**Alternativas comparadas**	**N participantes**	**Tempo de seguimento**	**Desfechos**	**Financiamento**
Deodhar *et al.*, 2019 (31) COAST-W	ECR Fase 3, duplo-cego, placebo-controlado	Adultos com EpA radiográfica sem resposta ou intolerantes aos cDMARDs e com experiência prévia com anti-TNF	Ixequizumabe SC 80 mg cada 2 sem Ixequizumabe SC 80mg cada 4 sem Placebo	98 114 104	16 semanas (período randomizado) 52 semanas (período re-randomizado, somente braços da intervenção)	ASAS40 ASAS20 ASDAS<2,1 (inativo ou baixa atividade da doença) ASDAS BASDAI BASFI SF36 PCS SPARCC 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**
Deodhar *et al.*, 2020 (35)	NMA	Espondilite anquilosante. Falhos de tratamento prévio com anti-inflamatórios não esteroidais e biológicos.	Medicamentos biológicos e outras moléculas atuais e em investigação	30 ECRs	12-16 sem	ASAS20 Proteína C reativa BASFI	Janssen Scientific Affairs®, LLC
Cao *et al.*, (2022) (36)	NMA No geral, apresentou os resultados no artigo por classe. Entretanto o material suplementar do artigo dispõe parte dos	Espondilite anquilosante. Falhos de tratamento prévio com anti-inflamatórios não	bDMARDs Placebo	47 ECRs (n=8995)	-	ASAS40 Eventos graves	National Key R&D Program of China, National Natural Science Foundation of China, Natural

	resultados por medicamento.	esteroidais e biológicos.		Science Foundation of Hunan Province Fundamental Research Funds for the Central Universities of Central South University

FONTE: Elaboração própria.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados de eficácia disponíveis para os desfechos priorizados em comparações diretas são descritos na tabela abaixo. Na semana 16, observou-se que ixequizumabe foi superior ao placebo para o desfecho ASAS40 (desfecho primário) e mais eficaz quando se avaliou o desfecho ASAS20, com significância estatística para ambos (**Tabela 1**). Na semana 16, os tratamentos com ixequizumabe foram mais eficazes que placebo quando se avaliaram os desfechos ASDAS[1] (Ixe 2 sem. -1,2 ±0,1 (p<0,001); Ixe 4 sem. -1,1 ±0,1(p<0,001); placebo -0,1 ±0,1) e BASFI[2] (Ixe 2 sem. -1,9 ±0,3 (p<0,001); Ixe 4 sem. -1,7 ±0,2 (p<0,001); placebo -0,6 ±0,2) (31).

Tabela 1: Resultados para desfechos relativos à eficácia.

Estudo	*Time-point*	Intervenções	N pts com evento	N pts total	% com evento	Estatística (em relação ao placebo)
ASAS20						
Deodhar et al., 2019	16 sem	Ixe 2 sem	46	98	46,9%	< 0,05
		Ixe 4 sem	55	114	48,2%	< 0,01
COAST-W		Placebo	31	104	29,8%	
ASAS40						
Deodhar et al., 2019	16 sem	Ixe 2 sem	30	98	30,6%	P=0,003
		Ixe 4 sem	29	114	25,4%	P=0,017
COAST-W		Placebo	13	104	12,5%	
ASDAS < 2,1						
Deodhar et al., 2019	16 sem	Ixe 2 sem	NA	NA	16,3%	P<0,01
		Ixe 4 sem	NA	NA	17,5%	P<0,01
COAST-W		Placebo	NA	NA	4,8%	
BASDAI					**MUDANÇA DA LINHA DE BASE**	
Deodhar et al., 2019	16 sem	Ixe 2 sem	NA	NA	-2,1 ± 0,2	P<0,001
		Ixe 4 sem	NA	NA	-2,2 ± 0,2	P<0,001
COAST-W		Placebo	NA	NA	-0,9 ± 0,2	

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** OR: Odds Ratio; DM: diferença média; IC: intervalo de confiança; Ixe: ixequizumabe; N pts: número de pacientes. NA: não disponível

Observou-se também, na 16ª semana, uma melhora da qualidade de vida nos participantes tratados com ixequizumabe em ambas as doses em relação ao placebo. A qualidade de vida foi avaliada pelo instrumento SF-36, com foco no domínio dos aspectos físicos (Ixe 2 sem. 6,1 ±0,8 (p<0,001); Ixe 4 sem. 6,6 ±0,8 (p<0,001); placebo 1,4 ±0,8).

[1] ***Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*** - Para a estimativa do ASDAS são utilizados os parâmetros: 1. Dor lombar 2. Atividade da doença 3. Inchaço/dor periférica 4. Duração da rigidez matinal 5. Proteína C reativa. **Fonte**: Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018. PMID: 19433414.

[2] ***Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*** – Instrumento mede a funcionalidade dos pacientes. **Fonte**: Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018. PMID: 19433414.

As revisões sistemáticas incluídas avaliaram o uso de ixequizumabe em pacientes com espondiloartrite axial radiográfica. Os resultados estão apresentados a seguir individualmente para os desfechos primários deste PTC.

Resultados de desfechos secundários podem ser consultados no Apêndice 4.

Segundo os resultados da revisão sistemática com metanálise em rede de Deodhar *et al.*, (2020) (35) não houve diferenças entre os tratamentos com ixequizumabe 80 mg (Q2W ou Q4W) e os comparadores adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe e secuquinumabe para os desfechos ASAS20 (Figura 2 e Tabela 2), alteração do escore BASFI e proteína C reativa (Apêndice 4).

Cao *et al.*, (2022) (36) apresentaram os resultados para o desfecho ASAS40. Na comparação com placebo, ixequizumabe esteve associado a uma maior resposta (resultado absoluto e significância estatística) para o desfecho ASAS40 (RR 2,41 [IC95% 1,73-3,34]). Por outro lado, na análise entre ixequizumabe e os comparadores de interesse deste documento (versus adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe) não foram observadas diferenças estatísticas (Figura 3 e Tabela 3).

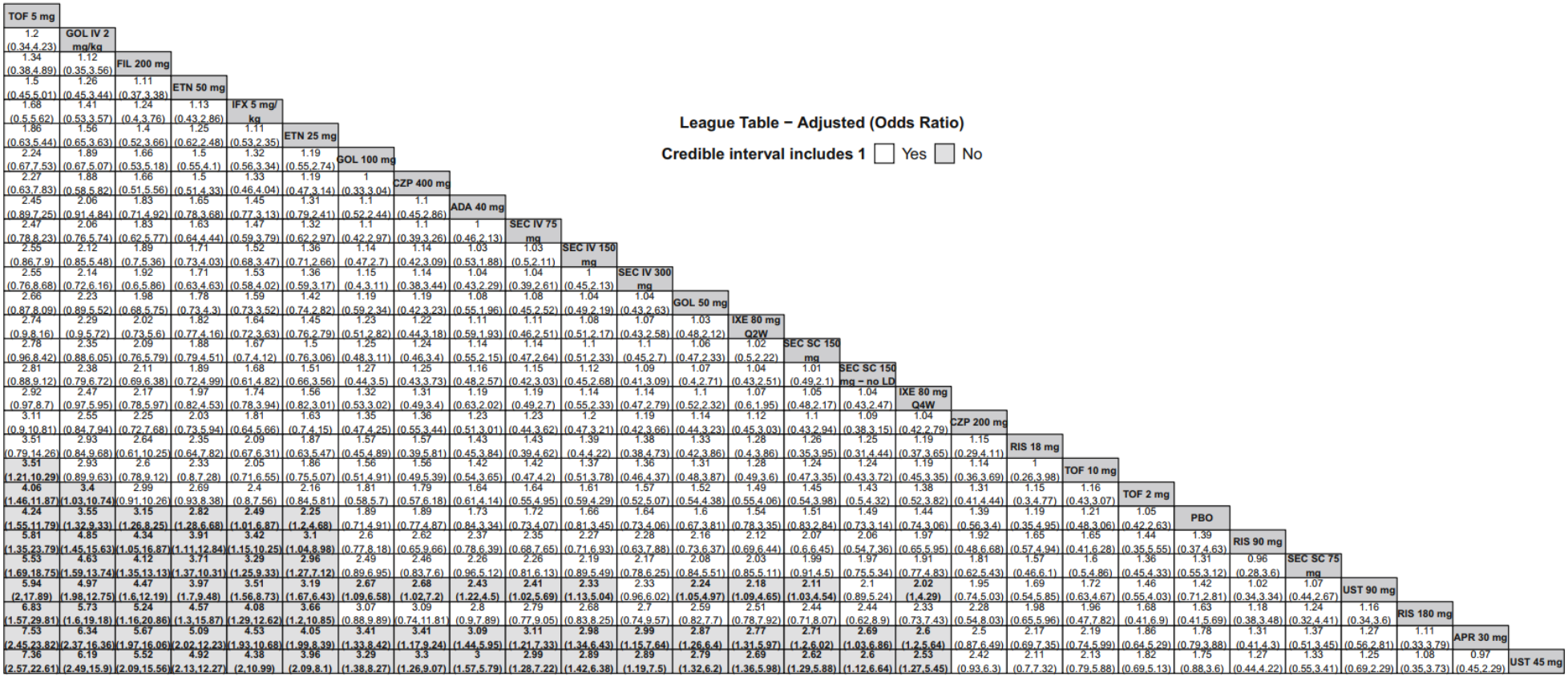


Figura 2. Resultado NMA desfecho ASAS20.

Fonte: Deodhar et al. (2020) (35).

Tabela 2 - Resultado NMA desfecho ASAS20 (comparações de interesse).

ASAS20	Medida de efeito (IC95%)
Adalimumabe vs Ixequizumabe	OR 1,19 [IC95% 0,63-2,02]
Etanercepte vs Ixequizumabe	OR 1,56 [IC95% 0,82-3,01]
Infliximabe vs Ixequizumabe	OR 1,74 [IC95% 0,78-3,94]
Golimumabe vs Ixequizumabe	OR 1,1 [IC95% 0,52-2,32]
Certolizumabe vs Ixequizumabe	OR 1,31 [IC95% 0,49-3,4]
Secuquinumabe vs Ixequizumabe	OR 1,14 [IC95% 0,47-2,79]
Ixequizumabe vs placebo	OR 1,44 [IC95% 0,74-3,06]

Fonte: Deodhar *et al.* (2020) (35).

Cer	1.82,0.38)	5.36,0.90)	1.51,0.62)	2.01,0.23)	1.41,0.83)	1.44,0.55)	4.57,3.36)	3.48,2.29)	2.80,3.79)	2.60,0.50)	3.83,1.20)	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)
5.96 (1.98,17.94)	6.04 (1.95,18.76)	5.74 (1.55,21.18)	4.21 (1.45,12.18)	4.01 (1.37,11.73)	4.07 (1.40,11.83)	3.75 (1.30,10.79)	3.70 (1.09,12.53)	3.37 (1.04,10.88)	3.33 (0.94,11.84)	3.11 (1.05,9.27)	2.86 (0.89,9.21)	2.50 (0.65,9.65)	1.96 (0.64,5.96)	1.50 (0.50,4.47)	Toc	-1.61 (-4.62,1.40)
3.58 (2.37,5.39)	3.63 (2.23,5.91)	3.44 (1.53,7.76)	2.52 (1.89,3.38)	2.41 (1.73,3.34)	2.44 (1.80,3.31)	2.25 (1.72,2.94)	2.22 (1.14,4.32)	2.02 (1.14,3.59)	2.00 (0.94,4.23)	1.87 (1.28,2.73)	1.72 (0.97,3.03)	1.50 (0.62,3.63)	1.18 (0.76,1.82)	0.90 (0.61,1.33)	0.60 (0.22,1.67)	Pla

Figura 3. Resultado NMA: Resposta ASAS40 (Vermelho) e eventos adversos graves (Azul).

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) (36)

Tabela 3 - Resultado NMA (comparações de interesse): Resposta ASAS40 e eventos adversos graves. Fonte: Cao et al. (2022) (36).

Comparação	Medida de efeito (IC95%) – desfecho ASAS40	Medida de efeito (IC95%) – desfecho Eventos adversos graves
Ixequizumabe vs Adalimumabe	RR 0,98 [IC95% 0,67-1,45]	DM 0,60 [IC95% -0,29;1,49]
Ixequizumabe vs Etanercepte	RR 1,07 [IC95% 0,70-1,63]	DM 0,44 [IC95% -0,46;1,34]
Infliximabe vs Ixequizumabe	RR 1,51 [IC95% 0,84-2,72]	DM -0,17 [IC95% -1,18;0,84]
Golimumabe vs Ixequizumabe	RR 1,05 [IC95% 0,67-1,64]	DM -0,45 [IC95% -1,42;0,53]
Certolizumabe vs Ixequizumabe	RR 1,49 [IC95% 0,88-2,52]	DM -0,89 [IC95% -2,01;0,23]
Ixequizumabe vs secuquinumabe	RR 1,29 (0,78-2,14)	DM -0,16 (-1,65,1,33)
Ixequizumabe vs placebo	RR 2,41 [IC95% 1,73-3,34]	DM 0,28 (-0,45,1,02)

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.

Cao *et al.*, (2022) (36) apresentaram os resultados para o desfecho eventos adversos graves. Na análise entre ixequizumabe e os comparadores de interesse deste documento (versus adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe) não foram observadas diferenças estatísticas (**Figura 3**)

Em relação ao estudo primário, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos quanto ao número de eventos adversos graves, infecções ou descontinuação por eventos adversos.

Tabela 4. Síntese de segurança

Estudo	*Time-point*	Intervenções	N pts com evento	N pts total	% com evento	RR	IC95%
Eventos Adversos graves							
Deodhar et al., 2019 COAST-W	16 sem	Ixe 2 sem	7	212			
		Ixe 4 sem					
		Placebo	5	104		0,69	0,22 – 2,11
Infecção							
Deodhar et al., 2019 COAST-W	16 sem	Ixe 2 sem	57	212		2,80	1,49 – 5,25
		Ixe 4 sem					
		Placebo	10	104			
Descontinuação devido a evento adverso							
Deodhar et al., 2019 COAST-W	16 sem	Ixe 2 sem	13	212		3,19	0,73 – 13,87
		Ixe 4 sem					
		Placebo	2	104			

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

7 QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS

Na comparação entre ixequizumabe e placebo, a qualidade foi classificada como "moderada" para os desfechos primários do PTC (ASAS40, ASAS20 e eventos adversos graves). O principal motivo para rebaixamento da qualidade da evidência foi devido à imprecisão.

Já na comparação entre ixequizumabe e os demais comparadores ativos, a qualidade foi classificada como "baixa" para os desfechos primários do PTC (ASAS40, ASAS20 e eventos adversos graves). Os principais motivos para rebaixamento da qualidade da evidência foram devido à imprecisão e evidência indireta.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos é sumarizada no **Quadro 5** e no **Apêndice 5**.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE)

Comparação	Evidência direta*		Metanálise em rede	
	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***
Ixequizumabe vs Etanercepte	-	-	RR 1,07 [IC95% 0,70-1,63]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs Infliximabe	-	-	RR 1,51 [IC95% 0,84-2,72]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs Golimumabe	-	-	RR 1,05 [IC95% 0,67-1,64]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs Certolizumabe	-	-	RR 1,49 [IC95% 0,88-2,52]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs secuquinumabe	-	-	RR 1,29 (0,78-2,14)	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs placebo	RR 2,04 (IC95% 1,12-3,70)	⊕⊕⊕◯ Moderada**	RR 2,41 [IC95% 1,73-3,34]	⊕⊕⊕◯ Moderada**
ASAS20				
Ixequizumabe vs Adalimumabe	-	-	OR 1,19 [IC95% 0,63-2,02]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs Etanercepte	-	-	OR 1,56 [IC95% 0,82-3,01]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs Infliximabe	-	-	OR 1,74 [IC95% 0,78-3,94]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs Golimumabe	-	-	OR 1,1 [IC95% 0,52-2,32]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs Certolizumabe	-	-	OR 1,31 [IC95% 0,49-3,4]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs secuquinumabe	-	-	OR 1,14 [IC95% 0,47-2,79]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs placebo	RR 1,62 (IC95% 1,14-2,30)	⊕⊕⊕◯ 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***
Ixequizumabe vs Etanercepte	-	-	DM 0,44 [IC95% -0,46;1,34]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs Infliximabe	-	-	DM -0,17 [IC95% -1,18;0,84]	⊕⊕◯◯ baixa***

Ixequizumabe vs Golimumabe	-	-	DM -0,45 [IC95% -1,42;0,53]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs Certolizumabe	-	-	DM -0,89 [IC95% -2,01;0,23]	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs secuquinumabe	-	-	DM -0,16 (-1,65,1,33)	⊕⊕◯◯ baixa***
Ixequizumabe vs placebo	RR 0,69 (IC95% 0,22-2,11)	⊕⊕⊕◯ Moderada**	RR 0,20 [IC95% 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) (36)) Para o desfecho ASAS20 a NMA considerada foi a de Deodhar et al. (2020) (35).

*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-W

**A evidência foi rebaixada em um grau por "imprecisão"

***A evidência foi rebaixada em um grau por "imprecisão" e um grau por evidência indireta.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Pela avaliação da evidência encontrada identificou-se que não há diferença estatisticamente significativa entre a intervenção em análise e os biológicos atualmente disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença para a maioria dos desfechos. Em relação à segurança, no geral também não houve diferenças estatisticamente significativas entre as tecnologias comparadas. Na comparação entre ixequizumabe e os comparadores ativos, a qualidade da evidência foi classificada como "baixa" para os desfechos primários do PTC, especialmente devido a presença de imprecisão nos resultados dos estudos e evidência indireta.

9 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

9.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação econômica de custo-minimização para estimar a relação de custo incremental advinda da comparação entre tratamentos com ixequizumabe e outros medicamentos biológicos em uso no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento de pacientes com diagnóstico de espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* , conforme apresentado a seguir (37).

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-minimização.

População-alvo	Pacientes com diagnóstico de espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral
Tipo de análise	Análise de custo-minimização
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Ixequizumabe
Comparador	Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe e certolizumabe pegol
Horizonte temporal	2 anos
Medidas de efetividade	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos assistenciais diretos
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Não se aplica
Análise de sensibilidade	Análise de cenário (determinística univariada)

Fonte: Elaboração própria.

Nesta análise consideraram-se as informações apresentadas no parecer técnico-científico (PTC) na seção anterior. Conforme apresentado, o tratamento com ixequizumabe foi associado a desempenho semelhante em termos de eficácia e segurança em relação aos demais medicamentos biológicos disponibilizados no SUS para esta indicação. As evidências científicas foram obtidas a partir de revisões sistemáticas com metanálises em rede nas quais se compararam a eficácia e segurança de diferentes medicamentos biológicos para o tratamento de pacientes com diagnóstico de EpA.

A intervenção analisada foi o ixequizumabe. Os comparadores escolhidos para esta análise foram: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe e certolizumabe pegol.

Entre os motivos para esta escolha, está o fato de estas serem tecnologias amplamente difundidas e utilizadas na prática clínica no SUS, e recomendadas para uso pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante (Portaria Conjunta nº 25, de 22 de outubro de 2018) em pacientes com diagnóstico de espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral.

Desse modo, foi desenvolvido uma análise de custo-minimização com a finalidade de estimar os custos relativos entre os tratamentos com os medicamentos biológicos em análise, no primeiro ano e ano subsequente de uso.

Demandas anteriores referentes à incorporação de outros medicamentos biológicos (secuquinumabe, certolizumabe pegol e golimumabe) resultaram na incorporação desses tratamentos ao SUS para a mesma condição aqui proposta (tratamento de espondiloartrite axial). Nessas demandas foram identificados resultados semelhantes em termos de eficácia e segurança na comparação entre os medicamentos biológicos (38–40). Identificou-se também que, nessas demandas, foi utilizada a mesma estratégia de avaliação econômica aqui selecionada, ou seja, uma análise de custo-minimização.

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

O horizonte temporal foi de 2 anos, sendo calculados os custos dos medicamentos para o primeiro ano e ano subsequente, pelo fato de que alguns dos comparadores possuem dose inicial e de manutenção diferentes. Conforme apresentado, as tecnologias avaliadas demonstraram desempenho semelhante quanto à eficácia e segurança, de modo que não são esperadas alterações nos desfechos em longo prazo. Deste modo, o horizonte temporal utilizado é o suficiente para alcançar as diferenças de custos.

Para estimar o consumo anual dos medicamentos foram utilizadas, como subsídio, 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.

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
Secuquinumabe	Dose inicial de 150 mg nas semanas 0,1, 2, 3 e 4; dose de manutenção de 150 mg a cada 28 dias
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

Fonte: Elaboração própria. **Notas**: 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 foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. Entende-se que outros custos assistenciais diretos seriam semelhantes para todos os medicamentos biológicos, e por essa razão não foram considerados.

Com base no esquema posológico, foi estimada a quantidade de recursos consumidos ao longo do primeiro ano e ano subsequente. Os custos 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 abaixo.

Tabela 5. Medicamentos, unidade considerada, custos e quantidade consumidas

Medicamento	Unidade considerada	Custo da unidade em reais**, valor mínimo identificado no BPS (caso-base)	Quantidade de unidades consumidas ao longo do primeiro/ano subsequente
Ixequizumabe	IXEQUIZUMABE, CONCENTRAÇÃO:80 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS:SERINGA PREENCHIDA	4497,04	13/13
Adalimumabe	ADALIMUMABE, CONCENTRAÇÃO:40 MG, APRESENTAÇÃO:SOLUÇÃO INJETÁVEL	134,34	26/26
Secuquinumabe	SECUQUINUMABE, CONCENTRAÇÃO:150 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, ADICIONAL:COM CANETA APLICADORA	566,63	16/13
Etanercepte	ETANERCEPTE, CONCENTRAÇAO: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	1019,34	13/13
Certolizumabe	CERTOLIZUMABE PEGOL, CONCENTRAÇÃO:200 MG, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:SERINGA PREENCHIDA, COM LENÇO UMIDECIDO	491,23	14/13

Fonte: Elaboração própria. **Notas**: *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), consulta dos últimos 18 meses (data da busca 08 de novembro de 2022), Base SIASG (Compras federais), compras administrativas.

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R$), considerando consultas realizadas em novembro de 2022. Conversões não foram realizadas.

Não foram realizadas análises considerando subgrupos ou populações prioritárias devido à falta de evidência para possíveis subpopulações.

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada aplicando-se descontos sobre o custo unitário do ixequizumabe (25%, 50%, 75% e 90%) para avaliar o possível impacto da incorporação na redução do preço frente à competição com opções disponíveis no SUS. Esta análise foi

realizada para o primeiro ano de tratamento. Os custos dos demais medicamentos biológicos comparadores foram os mesmos da análise principal.

Uma segunda análise de sensibilidade foi realizada considerando diferentes valores de custos dos medicamentos (mínimo e máximo). Para os comparadores, isto é, os medicamentos biológicos atualmente em uso no SUS, os valores mínimos corresponderam aos mesmos utilizados na análise principal (menor valor identificado no BPS), enquanto os valores máximos utilizados corresponderam a média ponderada do registro de preço identificados no BPS. Para o ixequizumabe, o valor mínimo correspondeu a um desconto de 20% em relação ao valor usado na análise principal (sendo este o valor máximo considerado). Esses valores estão apresentados abaixo. Os resultados são expressos na sequência considerando os custos de manutenção do tratamento.

Tabela 6. Custos dos medicamentos

Medicamento	Caso-base*	Valor mínimo**	Valor máximo***
IXE 80 mg	R$ 4.497,04	R$ 3.597,63	R$ 4.497,04
ADA 40mg	R$ 134,34	R$ 134,34	R$ 254,84
SEC 150 mg	R$ 566,63	R$ 566,63	R$ 588,25
ETA 50 mg	R$ 160,75	R$ 160,75	R$ 235,51
IFN 100 mg (posologia 5mg/kg)	R$ 1.518,72	R$ 1.518,72	R$ 2.461,87
GOL 50 mg	R$ 1.019,34	R$ 1.019,34	R$ 1.022,29
CER 200 mg	R$ 491,23	R$ 491,23	R$ 493,31

Fonte: Elaboração própria. **Legenda**: *Menor valor identificado no BPS. ** Menor valor identificado no BPS, exceto para o ixequizumabe (foi aplicado desconto de 20% em relação ao valor da análise principal). ***Média ponderada identificada no BPS, exceto para o ixequizumabe (mesmo valor utilizado na análise principal).

Outras duas análises complementares foram realizadas alterando o custo de ixequizumabe. Em uma delas foi utilizado o preço identificado no BPS para 9 seringas de ixequizumabe de R$ 4.154,21 (compra em 19 de março de 2020). A outra análise considerou a proposta de preço de R$ 1.225,73 (desonerado de impostos, 0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS submetida pelo demandante, fabricante da tecnologia, para a apresentação com uma caneta aplicadora, assumindo que o medicamento seria enquadrado em lista positiva para adultos diagnosticados com artrite psoriática. No ano de 2020, a recomendação final da Conitec foi de não incorporar a tecnologia para esta população (41).

Como em todo modelo econômico, foi necessário utilizar alguns pressupostos que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- A análise considerou apenas os custos de aquisição dos medicamentos, considerando que outros custos seriam aplicáveis igualmente para todas as alternativas.
- Foi considerado que o tratamento teria sido contínuo ao longo do horizonte temporal; não sendo considerado interrupção, descontinuação ou troca de tratamento.

O resultado da análise principal demonstrou que o custo de ixequizumabe, tanto no primeiro ano como no ano subsequente, foi superior a todos os demais medicamentos biológicos em comparação. Esses resultados estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. 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
Secuquinumabe	R$ 9.066,08	R$ 49.395,44	R$ 7.366,19	R$ 51.095,33

Fonte: Elaboração própria.

Foi realizada análise de cenário aplicando-se uma taxa de desconto sobre o custo unitário do ixequizumabe. Os resultados estão apresentados na **Tabela 8**. É possível observar que a aplicação de desconto superior a 75% aproxima o custo anual do ixequizumabe na comparação com os demais medicamentos biológicos.

Tabela 8. Diferença entre o custo anual (primeiro ano) de ixequizumabe após aplicação de desconto (25%, 50%, 75%, 90%) e medicamento biológico.

	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
Secuquinumabe	R$ 34.780,06	R$ 20.164,68	R$ 5.549,30	-R$ 3.219,93

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da segunda análise de sensibilidade, que considerou valores mínimos e máximos, estão expressos na **Tabela 9**.

Tabela 9. Custo anual de tratamento – ano subsequente, considerando valores mínimos e máximos.

Medicamento biológico	Custo anual mínimo (ano subsequente)	Diferença (Ixequizumabe – comparador)	Custo anual máximo (ano subsequente)	Diferença (Ixequizumabe – comparador)
Ixequizumabe	R$ 46.769,22	-	R$ 58.461,52	-
Adalimumabe	R$ 3.492,84	R$ 43.276,38	R$ 6.625,84	R$ 51.835,68
Etanercepte	R$ 8.359,00	R$ 38.410,22	R$ 12.246,52	R$ 46.215,00
Infliximabe	R$ 9.871,68	R$ 36.897,54	R$ 16.002,12	R$ 42.459,40
Golimumabe	R$ 13.251,42	R$ 33.517,80	R$ 13.289,77	R$ 45.171,75
Certolizumabe	R$ 12.771,98	R$ 33.997,24	R$ 12.826,06	R$ 45.635,46
Secuquinumabe	R$ 7.366,19	R$ 39.403,03	R$ 7.647,25	R$ 50.814,27

Fonte: Elaboração própria.

Além disso, nas **Tabelas 10 e 11** apresentadas a seguir apresentam-se os resultados de outras 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 pelo demandante, fabricante da tecnologia, para a apresentação com uma caneta aplicadora foi de R$ 1.225,73 (indicação: adultos diagnosticados com artrite psoriática (41)).

Tabela 10. 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
Secuquinumabe	R$ 9.066,08	R$ 44.938,65	R$ 7.366,19	R$ 46.638,54

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 11. 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
Secuquinumabe	R$ 9.066,08	R$ 6.868,41	R$ 7.366,19	R$ 8.568,30

Fonte: Elaboração própria.

Algumas limitações estiveram presentes nesta avaliação econômica: 1) o modelo considerou um horizonte temporal de apenas 2 anos; 2) não foi considerado interrupção, descontinuação ou troca de tratamento; 3) outros custos não foram incorporados, pelos motivos anteriormente mencionados; 4) o preço do ixequizumabe identificado nos sites de compras públicas foi consideravelmente superior ao dos comparadores já incorporados, os quais apresentaram compras em grandes escalas, o que permite a obtenção de um maior desconto global. Desse modo, é possível que em caso de incorporação, o preço do ixequizumabe também seja reduzido de forma substancial e modifique os resultados aqui obtidos; 5) os preços de ixequizumabe considerados nas análises adicionais (R$ 4.154,21 e R$ 1.225,73, obtidos no BPS e no documento de submissão do demandante para atrite psoriásica, fabricante da tecnologia, ambos em 2020) não são preços praticados em períodos mais recentes (últimos 18 meses) e não há compromisso da indústria de que será praticado.

Com base nos resultados obtidos na presente análise, observou-se que o uso de ixequizumabe apresentou maior custo anual (primeiro ano e ano subsequente) quando comparado aos medicamentos

atualmente disponibilizados pelo SUS. Apesar disso, é possível que descontos nos sejam obtidos para o ixequizumabe em caso de incorporação, o que poderia reduzir os resultados obtidos e a discrepância em relação aos medicamentos atualmente em uso no SUS.

9.2 Análise de impacto orçamentário

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação de incorporação de ixequizumabe em comparação com os medicamentos biológicos em uso no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento de pacientes com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral. A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS). O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (42).

No cenário atual foram considerados os medicamentos biológicos atualmente disponíveis no SUS para pacientes com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe e certolizumabe pegol), os quais são tecnologias amplamente difundidas e utilizadas na prática clínica no SUS, e recomendadas para uso como alternativas de tratamento pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante (PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018).

Para o primeiro ano de análise, o número de pacientes em uso atualmente de medicamentos biológicos para o tratamento de espondilite ancilosante 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 medicamentos biológicos para o tratamento de espondilite ancilosante. Para os anos subsequentes, o número de pacientes em uso atualmente de medicamentos biológicos para o tratamento de espondilite ancilosante foi obtido por meio de análise de tendência dos dados do DATASUS. Além disso, estimou-se que 70% estariam em tratamento de 1ª linha (valores usados na análise de sensibilidade, mín 65%; máx: 75%) e 20% em 2ª linha (mín 15%; máx 25%) (43). Adicionalmente, 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%) (40).

O número de indivíduos elegíveis por ano está apresentado a seguir.

Tabela 12. Estimativa da população elegível

Estimativa epidemiológica da população	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Usuários de medicamentos biológicos no SUS para espondilite ancilosante (1ª, 2ª e 3ª linhas)	38.461	43.139	47.792	52.446	57.099
Usuários de medicamentos biológicos no SUS para espondilite ancilosante (1ª ou 2ª linha)	34.615	38.825	43.013	47.201	51.389
Novos pacientes que falharam a tratamento anterior de 1ª ou 2ª linha	5.192	5.824	6.452	7.080	7.708

Fonte: Elaboração própria.

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 (**Tabela 13**). O *market share* do cenário proposto também considerou essas informações, juntamente com uma simulação de distribuição de *share* para o ixequizumabe de 3% no primeiro ano, chegando a 10% no quinto ano de análise (**Tabela 14**). Além disso, a difusão de ixequizumabe no SUS foi estabelecida com base nas taxas de difusão de outros medicamentos incorporados para mesma condição clínica (golimumabe, certolizumabe, secuquinumabe), a partir dos dados do SABEIS. Os dados utilizados de difusão no SUS estão apresentados a seguir.

Os dados utilizados de difusão de mercado estão apresentados a seguir.

Tabela 13. *Market share* do cenário atual

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ixequizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Adalimumabe	40%	40%	40%	40%	40%
Secuquinumabe	10%	10%	10%	10%	10%
Etanercepte	20%	20%	20%	20%	20%
Infliximabe	10%	10%	10%	10%	10%
Golimumabe	14%	14%	14%	14%	14%
Certolizumabe	6%	6%	6%	6%	6%

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 14. *Market share* do cenário proposto

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ixequizumabe	3,0%	6,0%	8,0%	10,0%	10,0%
Adalimumabe	39,5%	39,0%	38,5%	38,0%	38,0%
Secuquinumabe	9,5%	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%
Etanercepte	19,5%	19,0%	18,5%	18,0%	18,0%
Infliximabe	9,5%	9,0%	8,5%	8,0%	8,0%
Golimumabe	13,5%	13,0%	12,5%	12,0%	12,0%
Certolizumabe	5,5%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%

Fonte: Elaboração própria.

Conforme mencionado, a probabilidade de descontinuação ao tratamento biológico utilizada na análise principal foi de 15% (análise de sensibilidade: mín: 10%; máx: 20%) (40).

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos utilizados na análise de custo-minimização. Foram considerados apenas os custos assistenciais diretos referentes aos medicamentos (custo anual de manutenção) (**Tabela 15**).

Tabela 15. Custos anuais dos medicamentos

Medicamento biológico	Custo anual análise principal (manutenção)	Custo anual min (manutenção)	Custo anual max (manutenção)
Ixequizumabe	R$ 58.461,52	R$ 46.769,22	R$ 58.461,52
Adalimumabe	R$ 3.492,84	R$ 3.492,84	R$ 6.625,84
Etanercepte	R$ 8.359,00	R$ 8.359,00	R$ 12.246,52
Infliximabe	R$ 9.112,32	R$ 9.871,68	R$ 16.002,12
Golimumabe	R$ 13.251,42	R$ 13.251,42	R$ 13.289,77
Certolizumabe	R$ 12.771,98	R$ 12.771,98	R$ 12.826,06
Secuquinumabe*	R$ 7.366,19	R$ 7.366,19	R$ 7.647,25

Fonte: Elaboração própria. Nota: *Estimado com base na recomendação posológica: dose de manutenção de 150 mg a cada 28 dias (custo de 566,63 reais; CONCENTRAÇÃO:150 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA: SOLUÇÃO INJETÁVEL COM CANETA APLICADORA).

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 interações). Os resultados estão expressos como intervalo de confiança. Os parâmetros foram variados de acordo com os valores mínimos e máximos anteriormente descritos em cada um dos tópicos específicos (estimativa da população elegível, linha terapêutica, taxa de migração e custos).

Outras duas análises complementares foram realizadas alterando o custo de ixequizumabe. Em uma delas foi utilizado o preço identificado no BPS para 9 seringas de ixequizumabe de R$ 4.154,21 (compra em 19 de março de 2020). A outra análise considerou a proposta de preço submetida pelo demandante, fabricante da tecnologia, para a apresentação com uma caneta aplicadora foi de R$ 1.225,73 (desonerado de impostos, 0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS, assumindo que o medicamento seria enquadrado em lista positiva) para adultos diagnosticados com artrite psoriática. No ano de 2020, a recomendação final da Conitec foi de não incorporar a tecnologia para esta população (41).

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$ 7 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 100 milhões no quinto ano de análise, totalizando R$ 251 milhões em cinco anos (Tabela 16).

Tabela 16. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal)

	Custos (R$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	R$ 38.496.479,54	R$ 75.900.302,06	R$ 112.351.343,96	R$ 147.992.522,34	R$ 182.945.316,73	R$ 557.685.964,63
Cenário proposto	R$ 46.172.056,96	R$ 99.642.654,52	R$ 158.023.336,22	R$ 221.826.942,69	R$ 283.824.531,77	R$ 809.489.522,16
Impacto incremental	R$ 7.675.577,42	R$ 23.742.352,46	R$ 45.671.992,26	R$ 73.834.420,35	R$ 100.879.215,04	R$ 251.803.557,53

Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados da análise principal. Estes resultados estão apresentados nas tabelas abaixo (Tabela 17).

Tabela 17. Resultados da análise de sensibilidade probabilística

	Custos (R$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	R$ 38.290.067,44	R$ 75.355.905,07	R$ 111.386.807,71	R$ 146.561.936,75	R$ 181.028.962,78	R$ 552.623.679,75
Cenário proposto	R$ 45.902.342,98	R$ 98.875.162,65	R$ 156.579.247,37	R$ 219.556.745,01	R$ 280.663.583,26	R$ 801.577.081,27
Impacto incremental	R$ 7.612.275,54	R$ 23.519.257,58	R$ 45.192.439,66	R$ 72.994.808,26	R$ 99.634.620,48	R$ 248.953.401,52
Intervalo de confiança (R$)	4.877.366; 10.347.184	15.425.662; 31.612.852	30.345.145; 60.039.734	50.011.918; 95.977.698	69.875.104; 129.394.136	-

Fonte: Elaboração própria.

Além disso, as Tabelas 18 e 19 apresentadas a seguir apresentam os resultados de outras 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 pelo demandante, fabricante da tecnologia, para a apresentação com uma caneta aplicadora foi de R$ 1.225,73 (indicação: adultos diagnosticados com artrite psoriática).

Tabela 18. Resultado do Impacto orçamentário (análise adicional considerando o preço de ixequizumabe de R$ 4.154,21)

	Custos (R$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	R$ 38.496.479,54	R$ 75.900.302,06	R$ 112.351.343,96	R$ 147.992.522,34	R$ 182.945.316,73	R$ 557.685.964,63
Cenário proposto	R$ 45.477.837,95	R$ 97.495.273,10	R$ 153.897.680,53	R$ 215.164.673,72	R$ 274.726.156,77	R$ 786.761.622,07
Impacto incremental	R$ 6.981.358,41	R$ 21.594.971,04	R$ 41.546.336,57	R$ 67.172.151,38	R$ 91.780.840,04	R$ 229.075.657,44

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 19. Resultado do Impacto orçamentário (análise adicional considerando o preço de ixequizumabe de R$ 1.225,73).

	Custos (R$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	R$ 38.496.479,54	R$ 75.900.302,06	R$ 112.351.343,96	R$ 147.992.522,34	R$ 182.945.316,73	R$ 557.685.964,63
Cenário proposto	R$ 39.547.746,95	R$ 79.152.117,52	R$ 118.655.900,14	R$ 158.254.878,77	R$ 197.006.890,48	R$ 592.617.533,86
Impacto incremental	R$ 1.051.267,41	R$ 3.251.815,46	R$ 6.304.556,18	R$ 10.262.356,43	R$ 14.061.573,75	R$ 34.931.569,23

Fonte: Elaboração própria.

Entre as principais limitações desta análise, estão:

- A análise considerou apenas os custos de aquisição dos medicamentos, considerando que outros custos seriam aplicáveis igualmente para todas as alternativas.
- O *Market share* de incorporação do ixequizumabe foi estabelecido com base no perfil de consumo de outros medicamentos incorporados.
- O preço do ixequizumabe identificado nos sites de compras públicas foi consideravelmente superior ao dos comparadores já incorporados, os quais apresentaram compras em grandes escalas, o que permite a obtenção de um maior desconto geral. Desse modo, é possível que em caso de incorporação, o preço do ixequizumabe também seja reduzido de forma substancial e modifique os resultados aqui obtidos.
- Os preços de ixequizumabe considerados nas análises adicionais (R$ 4.154,21 e R$ 1.225,73; obtidos no BPS e documento de submissão do demandante fabricante da tecnologia, ambos em 2020) não são preços praticados em períodos mais recentes (últimos 18 meses) e não há compromisso da indústria de que será praticado.

10 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.

Uma integrante do Comitê perguntou sobre quais os sintomas mais recorrentes e sobre o que seria a perda da eficácia dos medicamentos. A participantes 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.

11 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 localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial (EpA) radiográfica e não radiográfica previamente tratados com medicamentos biológicos (anti-TNF, fator de necrose tumoral) e falhos. A busca foi realizada em fevereiro de 2024, 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 Spondylarthrits | Phase 3, 4* (2)
(iii) *EudraCT*: *Ankylosing Spondylitis AND Phase 3 OR Phase 4* (3)
(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 nas bases de ensaios clínicos 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 utilizadas como comparadores deste relatório (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe e secuquinumabe).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas potenciais tecnologias para o tratamento pacientes adultos com EpA radiográfica e não radiográfica previamente tratados com anti-TNF e falhos (Quadro 8).

Quadro 8 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica previamente tratados com medicamentos biológicos (anti-TNF) e falhos.

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	**FDA**: registrado (2021)
Upadacitinibe	Inibidor de Jak-1	Oral	Fase 3	**FDA:** Registrado (2021)
Bimequizumabe	Inibidor de IL-17A e IL-17F	Subcutânea	Fase 3	**Anvisa. EMA e FDA:** Sem registro
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 29 de novembro de 2023.

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 é um inibidor de Jak-1 e Jak-3, em fase 4 de desenvolvimento, com registro para adultos com EpA radiográfica na FDA (2021) para casos de resposta inadequada ou intolerância a anti-TNF (3-6). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda, mediante acordo comercial, o uso do tofacitinibe para adultos com EpA radiográfica para os casos de ausência de resposta aos anti-TNF, como alternativa ao secuquinumabe ou ixequizumabe (8).

O upadacitinibe é um inibidor da Jak-1 registrado desde o ano de 2022 na FDA para adultos com a forma radiográfica da doença e resposta inadequada ou intolerância a anti-TNF (3-6). O NICE recomenda, mediante acordo comercial, o uso do upadacitinibe para adultos com EpA radiográfica ou não, em casos de falha aos anti-TNF (8).

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 (10).

O bimequizumabe é um anticorpo monoclonal de uso subcutâneo que neutraliza as interleucinas (IL) 17A e 17F. 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 anti-TNF, 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 a biológicos modificadores do curso da doença, e tem previsão para ser concluído em 2026 (2-4).

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/
2. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: https://eudract.ema.europa.eu/

3. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. 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 fevereiro de 2024. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do
5. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines
6. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm
7. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/
8. 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 fevereiro de 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta861/chapter/1-Recommendations
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0759%20Rinvoq%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20posting%20April%2017%2C%202023.pdf
10. 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

12 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 (43–45). Não foram identificados estudos semelhantes avaliando o ixequizumabe para a indicação proposta no presente relatório.

13 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 (46).

Ixequizumabe está disponível para administração subcutânea, sendo possível a autoaplicação por parte do paciente, com as devidas orientações (46).

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

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

14 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 ixequizumabe 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 ixequizumabe, somente se o fabricante fornecer ixequizumabe 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"* (47).

O CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomenda que o ixequizumabe 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 ixequizumabe deve proporcionar economia de custos para os planos de medicamentos em relação ao tratamento biológico menos dispendioso reembolsado para o tratamento da espondilite anquilosante (48).

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência encontrada, um ensaio clínico e duas revisões sistemáticas, mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre todos os biológicos na maioria dos desfechos. Para o desfecho ASAS40, na análise entre ixequizumabe e os comparadores de interesse deste documento não foi observado 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 [IC95% 0,67-1,64]); adalimumabe (0,98 [IC95% 0,67-1,45]); etanercepte (1,07 [IC95% 0,70-1,63]); e secuquinumabe (1,29 [IC95% 0,78-2,14]). Para esse desfecho, ixequizumabe apresentou maior eficácia na comparação com placebo. Resultados semelhantes aos anteriormente mencionados foram observados para outros desfechos de

eficácia avaliados (ASAS20, BASDAI, ASDAS e outros Patient Reported Outcomes). Em relação à segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre as intervenções ativas. A certeza da evidência foi baixa na comparação entre ixequizumabe e os demais comparadores ativos, e moderada na comparação com placebo.

Em relação às avaliações econômicas, com base nos resultados obtidos na avaliação de custo-minimização, observou que o uso de ixequizumabe apresentou maior custo anual (primeiro ano e ano subsequente) quando comparado aos medicamentos atualmente disponibilizados pelo SUS (com a diferença de custo anual variando entre 44 mil e 54 mil reais, a depender do comparador).

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$ 7 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 100 milhões no quinto ano de análise, totalizando R$ 251 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.

16. 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 com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumor. Consideraram-se elevados os custos incrementais estimados nas análises de custo-minimização e de impacto orçamentário.

17. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 27/2024 foi realizada entre os dias 24/05/2024 e 12/06/2024. Foram recebidas 75 contribuições. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições é estruturado em blocos de espaço de contribuições quanto: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Evidências Econômicas. As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas).

Método de análise de dados qualitativos e das contribuições técnico-científicas.

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 27/2024, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®. As informações técnicas sobre as evidências clínicas e econômicas foram avaliadas por técnicos.

Síntese dos resultados

A Consulta Pública nº 27/2024 ficou aberta no período de 24/05/2024 a 12/06/2024 e recebeu 75 contribuições e dois anexos. Uma contribuição era referente a outra consulta pública e foi desconsiderada nesta análise, sendo validadas 74 participações. Entre os respondentes, o segmento que apresentou o maior número de contribuições foi o de profissionais de saúde (70%), seguido pelo de pacientes (15%). A maioria se identificou como mulher cisgênero (65%) e informou estar na faixa etária dos 25 a 39 anos (43%) ou dos 40 a 59 anos (37%). Em relação à cor ou etnia, prevaleceram as contribuições de pessoas autodeclaradas como brancas (85%), residentes, majoritariamente, na região Sudeste (62%) e Sul (19%) do país (Quadro 9).

Quadro 9. Origem e características demográficas dos participantes da consulta pública nº27.

Características	n (74)	%
Participante		
Profissional de saúde	52	70
Paciente	11	15
Interessados no tema	7	9
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2	3
Empresa fabricante da tecnologia	2	3
Gênero		
Mulher cisgênero	48	65
Homem cisgênero	25	34
Outros	1	1
Faixa etária		
18 a 24 anos	1	1
25 a 39 anos	32	43
40 a 59 anos	27	37
60 anos ou mais	10	14
Não informado	4	5
Cor ou etnia		
Branco	63	85
Amarelo	6	8
Pardo	3	4
Preto	2	3
Indígena	0	0
Regiões brasileiras		
Sul	14	19

Características	n (74)	%
Sudeste	46	62
Centro-Oeste	6	8
Norte	0	0
Nordeste	8	11

Fonte: elaboração própria

A análise das contribuições de experiência e opinião da CP nº 27/2024 compreendeu três eixos temáticos, a saber: 1) opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) experiência com o medicamento em avaliação; e 3) experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

No eixo temático "Opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec", 99% dos participantes discordaram da recomendação preliminar da Comissão e se posicionaram favoravelmente à incorporação, ao SUS, do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral. Apenas um participante (1%), foi desfavorável à incorporação, destacando a baixa demanda, a falta de evidências científicas sobre o medicamento em avaliação e por ele ser semelhante às opções disponíveis no SUS.

Em relação às contribuições favoráveis à incorporação, os participantes destacaram questões de acesso, tais como a garantia do direito constitucional, a necessidade de assegurar o acesso ao medicamento em avaliação e a redução de custos que a sua incorporação proporcionaria para o sistema de saúde. Além disso, destacaram a sua atuação no controle da doença, a comodidade posológica, a segurança, a eficácia e efetividade e o impacto positivo na qualidade de vida. O argumento mais recorrente a favor da sua incorporação foi para ter, no SUS, mais uma opção de tratamento para a condição de saúde e para os casos de falha terapêutica com anti-TNFs e com anti-IL-17 (Quadro 10).

Quadro 10 - Trechos ilustrativos de contribuições sobre a recomendação inicial da Conitec acerca da tecnologia avaliada, presentes na CP nº 27/2024.

Argumentos em relação à incorporação da tecnologia		Trechos ilustrativos de contribuições
Desfavorável	Baixa demanda	"No estado de Minas Gerais temos 4 pacientes para o produto, com acesso por meio de ação judicial, o que revela **baixa demanda** presente". (Profissional de saúde / SES/MG)
	Falta de evidências científicas	"Os **estudos** sobre este medicamento ainda são **muito escassos**". (Profissional de saúde / SES/MG)
	Semelhante às opções disponíveis no SUS	"É importante ressaltar que o medicamento em questão é não inferior em relação as demais terapêuticas disponibilizados pelo SUS e não apresenta ganho terapêutico **e em qualidade de vida** significativos que **justifiquem sua incorporação** ao rol de tratamento". (Profissional de saúde / SES/MG)
Favorável	Acesso	"A incorporação do medicamento no SUS ampliará o **acesso da população a esta opção** de tratamento que tem bons resultados". (Profissional de saúde)
	Redução dos custos	"A relação custo x efetividade que Taltz traz é significativa, levando-se em conta não só os ganhos que o paciente terá, mas tb a **economia** que **trará para o sistema de saúde com menos gastos** dentro desse ecossistema, relacionados à essa patologia". (Interessado no tema)

	Controle da doença	"[...] para assegurar que o paciente tenha **controle da doença**". (Profissional de saúde)
	Comodidade posológica	"Produto com posologia **mais cômoda** do que muitos fornecidos atualmente". (Interessado no tema)
	Segurança	**"Apresentou** perfil de **segurança consistente** com os dados dos demais biológicos para o tratamento de espondiloartrite axial". (Profissional de saúde)
	Eficácia e efetividade	"Segundo o relato da paciente no relatório preliminar, o medicamento **foi mais eficiente no manejo da doença** do que os outros dois que ela já havia utilizado". (Profissional de saúde) "As citocinas da família IL17 são importantes na inflamação associada a algumas doenças autoimunes, **demonstrando grande eficácia em doenças que possuem acometicamento axial".** (Profissional de saúde)
	Qualidade de vida	"O ixequizumabe é um medicamento eficaz para o tratamento de Espondiloartrite Axial, **melhorando a qualidade de vida e a funcionalidade dos usuários**, por controlar a inflamação e a dor". (Profissional de saúde)
	Mais opções terapêuticas	"Atualmente **dispomos** de antiTNFs e **apenas 1 anti-IL17** no PCDT SUS para tratamento de doença axial, seria de grande valia poder ter mais uma opção de IL17, pois os pacientes respondem de forma diferente, e quanto maior nosso arsenal terapêutico, maior a chance de um tratamento efetivo, direcionado". (Profissional de saúde) "Os pacientes que apresentam falha secundária de eficácia com anti-TNF e com outra anti-IL17 (secuquinumabe), **ficam sem opções de tratamento** eficazes mediante o atual PCDT de EpA, representando uma necessidade não atendida". (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 27/2024, Conitec. Grifo nosso.

Cerca de 70% dos participantes afirmaram ter experiência com ixequizumabe, sendo majoritariamente profissionais de saúde. Sobre os efeitos positivos e facilidades do uso da tecnologia em avaliação, os participantes destacaram: a rápida resposta clínica, a baixa toxicidade, a melhora dos sintomas, o controle da doença após falha terapêutica, o menor número de internações e de idas ao pronto-atendimento, a comodidade posológica, a segurança, os ganhos na qualidade de vida e a eficácia do medicamento, que apresenta baixo percentual de falha terapêutica e tem contribuído para a remissão da doença. Em relação aos efeitos negativos e dificuldades, destacaram o acesso e os eventos adversos, tais como enjoo, dor no local da aplicação e risco de infecção (Quadro 11).

Quadro 11 - Trechos ilustrativos de contribuições sobre os efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades do medicamento em avaliação, presentes na CP nº 27/2024.

Argumentos em relação aos efeitos da tecnologia		Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos/ facilidades	Rápida resposta clínica	"**Rápido início de ação** nas patologias inflamatórias imunomediada da coluna vertebral e também com comprometimento cutâneo e articular periférico". (Profissional de saúde)

	Baixa toxicidade	"B**aixa toxicidade**". (Profissional de saúde)
	Melhora dos sintomas	"**Menos dor** nas articulações". (Paciente) "**Excelente resposta** em dor e funcionalidade". (Profissional de saúde)
	Controle da doença após falha terapêutica	"**Após dois anos de tratamento** com estes outros tratamentos, **minha tia já não respondia a nenhum destes tratamentos ou nenhuma outra opção que estava presentes no SUS.** [...]. Com isso, minha tia, conseguiu acesso através do plano de saúde e está em tratamento desde então e **com um excelente controle da doença**". (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Menos internações e idas ao pronto-atendimento	"[...] **menos idas ao pronto-socorro** por dor, assim como, **menos internações** hospitalares, mesmo após já ter falhado a 2 anti-TNFs." (Profissional de saúde)
	Comodidade posológica	"[...] além da comodidade posológica". (Profissional de saúde)
	Segurança	"Tem se mostrado uma droga segura". (Profissional de saúde)
	Qualidade de vida	"**Aumento de qualidade de vida** e felicidade na vida do paciente". (Profissional de saúde)
	Eficácia	"O medicamento **é eficaz** e os benefícios são superiores aos riscos". (Profissional de saúde) "**Pouco percentual** de pacientes com **falha terapêutica".** (Profissional de saúde) "Poucos pacientes não respondem". (Profissional de saúde). "Excelente resposta clínica com **remissão da doença".** (Profissional de saúde).
Efeitos negativos/ dificuldades	Dificuldade de acesso	"A **dificuldade**, encontrada pelo **paciente** SEM acesso a plano de Saúde e a não disponibilidade de produto tão eficiente no SUS". (Profissional de saúde)
	Eventos adversos	"[...] apenas a **reação no local da aplicação**". (Paciente) "Enjoo, desinteria, e vômito e abobalhado". (Paciente) "Pode haver maiores infecções". (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 27/2024, Conitec. Grifo nosso.

O terceiro eixo temático refere-se à "experiência com outras tecnologias" para a condição de saúde em questão. Entre os participantes, 76% afirmaram ter experiências com outros medicamentos, sendo o secuquinumabe o mais citado, seguido do adalimumabe, golimumabe e infliximabe (**Figura 4**). Além de medicamentos, muitos participantes também citaram classes de medicamentos, sendo as mais recorrentes anti-TNFs, AINEs e anti-IL17.

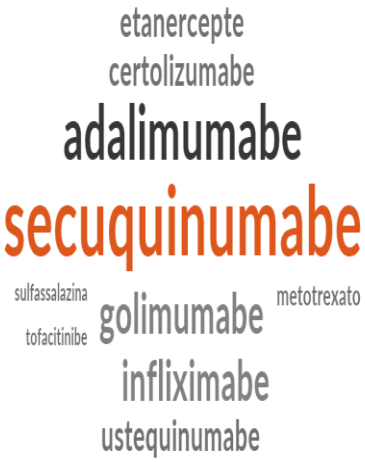


Figura 4 - Frequência de outros medicamentos para o tratamento espondiloartrite axial que os participantes da CP nº 27/2024 informaram ter experiência. Fonte: CP nº 27/2024, Conitec.

Sobre os efeitos positivos do uso dessas tecnologias, os participantes destacaram a melhora dos sintomas (mas sem controle total), a boa resposta terapêutica na maioria dos casos, o impacto positivo na melhora na qualidade de vida e na redução da morbidade e a eficácia desses medicamentos, que têm garantido o controle e a estabilidade da doença, além da remissão. Em relação aos efeitos negativos, destacaram o acesso a esses medicamentos, a via de administração (muitas vezes dolorosa), a ocorrência de eventos adversos, o risco aumentado para infecções e tuberculose, recidiva, toxicidade e falha terapêutica, tanto na primeira quanto na segunda linha de tratamento, necessitando de outras opções medicamentosas (**Quadro 12**).

Quadro 12 - Trechos ilustrativos das contribuições acerca da experiência com outras tecnologias, presentes na CP nº 27/2024.

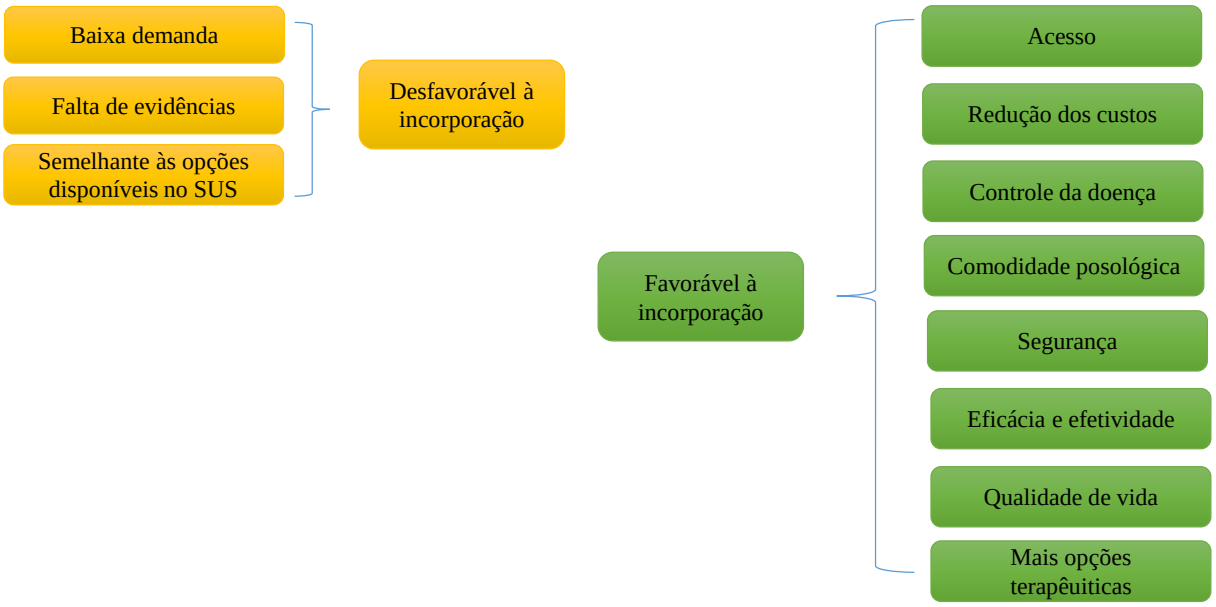
Argumentos em relação à experiência dos participantes com outras tecnologias			Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos	Melhora dos sintomas, mas não controle total		"Inicialmente **melhora no processo inflamatório** com diminuição de dor". (Paciente) Alívio de sintomas, **mas não controle total da doença**". (Paciente)
	Qualidade de vida		"[...] melhora da **qualidade de vida**". (Profissional de saúde)
	Redução da morbimortalidade		"[...] **redução de morbimortalidade**". (Profissional de saúde)
	Eficácia e efetividade	Boa resposta terapêutica	"[...] **boa eficácia em cerca de 60 a 70% dos pacientes**". (Profissional de saúde) **"Melhora clínica em boa parte dos pacientes** com espondiloartrite axial, com diminuição de processo inflamatório local e sistêmico". (Profissional de saúde)
		Controle da doença	"Bom **controle** da atividade da **doença**". (Profissional de saúde)

		Remissão	"[...] **remissão** sustentada". (Profissional de saúde).
Efeitos negativos	Acesso		"**Acesso** ao medicamento pelo paciente". (Profissional de saúde)
	Via de administração		"**Aplicação dolorosa** dos subcutâneos". (Profissional de saúde)
	Eventos adversos		"**Enjoo, mal-estar, imunidade baixa**". (Paciente) "Há risco significativo de eventos adversos. **Minha tia teve conjuntivite e inchaço nos olhos** com adalimumabe". (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Maior risco de infecção e tuberculose		"Os anti-TNFs acarretam um **risco aumentado de infecções**, sobretudo reativação de tuberculose latente, o que demanda cuidados". (Profissional de saúde)
	Recidiva		"Alguns pacientes que melhoram por um tempo e depois criam anticorpo antidroga, e a**presentam recidiva**". (Profissional de saúde)
	Toxicidade		"Toxicidade elevada, particularmente o etanercepte". (Profissional de saúde)
	Falha terapêutica		"Com um tempo de uso comecei a ter reações em q o risco do uso foi maior que o benefício proposto...se tornando **impossível a continuidade do tratamento**". (Paciente) "**Falhas primárias/ secundárias** ao tratamento". (Profissional de saúde) "Porém **uma porcentagem importante dos pacientes falha** com o tratamento e necessitam de outra opção". (Profissional de saúde)

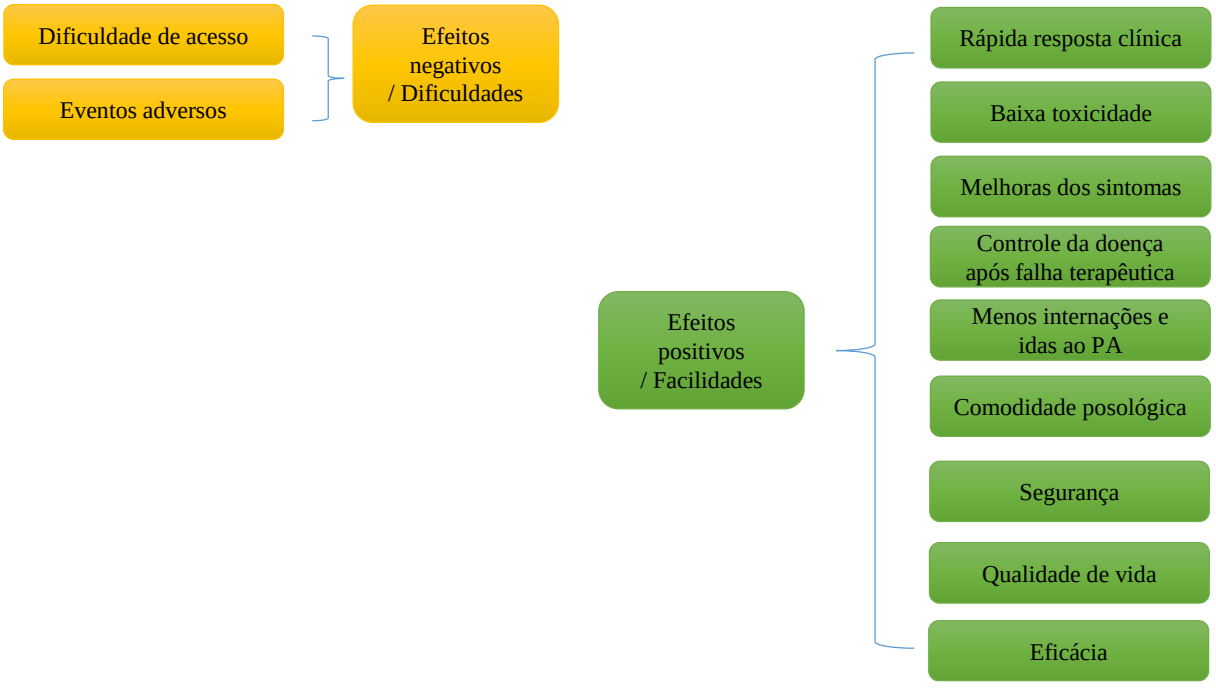
Fonte: CP nº 27/2024, Conitec. Grifo nosso.

Em síntese, os participantes, em sua maioria, discordaram da recomendação preliminar da Conitec, destacando a necessidade de se ter disponível, no SUS, mais uma opção desta classe de medicamento para os casos de falha terapêutica. Aqueles com experiência no ixequixumabe ressaltaram que se trata de um medicamento seguro, eficaz e que tem impactado positivamente na qualidade de vida dos seus usuários. Em relação à experiência com outros medicamentos para tratamento desta condição de saúde, pontuaram que eles são eficazes, controlam a doença e melhoram os sintomas, contudo, em alguns casos, apresentam maior risco de infecção e tuberculose, além de falha terapêutica, sendo necessária a utilização de outras opções medicamentosas (**Figura 5**).

Opinião sobre a incorporação da tecnologia



Experiência com a tecnologia em avaliação



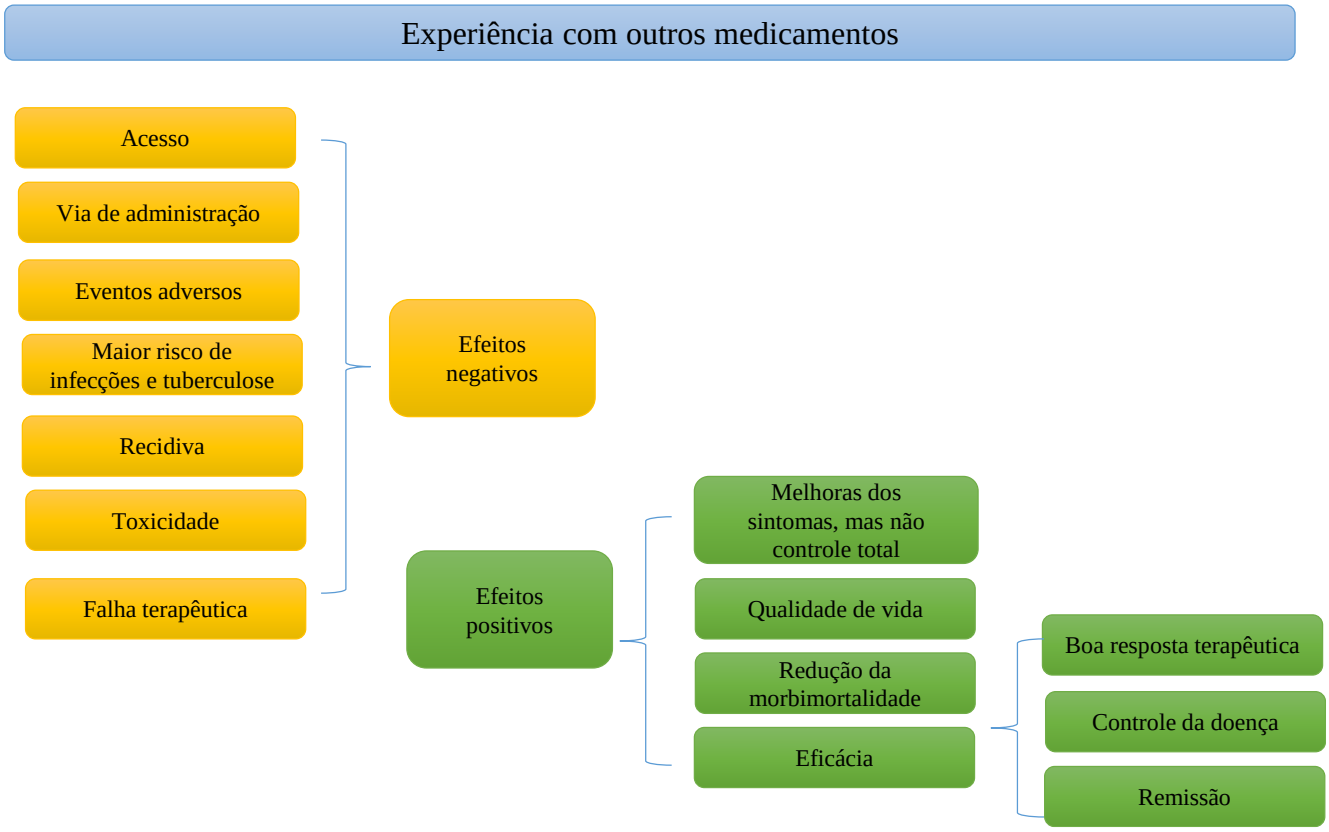


Figura 5 - Síntese temática das contribuições de experiência e opinião referente a CP 27/2024. Fonte: CP nº 27/2024, Conitec.

Contribuições para o tópico evidências científicas

Foram identificadas 16 (21%) contribuições não vazias para evidências clínicas e 9 (12%) para estudos econômicos. As contribuições consideradas vazias são aquelas que não apresentam argumentos que fundamentem a opinião do avaliador ou ainda que trazem respostas do tipo "Sim", "Não".

Em relação as contribuições feitas nos campos da consulta pública de "Evidências Científicas", 16 participantes sugeriram em geral:

- A disponibilidade de vasta literatura científica e relatos de pacientes, e com excelentes resultados (eficácia, segurança, tempo de resposta e melhora da qualidade de vida);
- Aprovação por outras agências de ATS, recomendação por sociedades médicas e ampliação do arsenal terapêutico (mais opções para que os profissionais de saúde possam definir e garantir a melhor opção de tratamento para cada perfil de paciente);
- Benefícios semelhantes aos de outros medicamentos de outras classes;
- Necessidade não atendida (pacientes que apresentam falha secundária de eficácia com anti-TNF e com outra anti-IL17);

- Necessidade de dose dobrada para parte dos pacientes em uso de secuquinumabe ou perda de eficácia deste medicamento com o tempo;
- Disponibilidade de outra medicação da classe dos bloqueadores de IL-17;
- Pacientes com contraindicação ao uso de anti-TNF ou riscos de fornecer anti-TNFs para pessoas com alto risco de reativação de quadro de Tuberculose.

Contribuições para o tópico estudos econômicos

Em relação as contribuições feitas nos campos da consulta pública de "Estudos econômicos", 9 participantes sugeriram em geral:

- Redução do número de aplicações em relação ao secuquinumabe;
- Economia que trará para o sistema de saúde com menos gastos dentro desse ecossistema, relacionados à essa patologia (por exemplo, internações e exames);
- Limitar a quem falhou a secuquinumabe, caso as negociações de preço não avançarem bem;
- Pela existência de diferentes medicamentos na mesma linha de tratamento, as curvas de adoção podem ser diferentes das prospectadas e o impacto orçamentário menor do que o calculado;
- Reavaliação feita pela indústria quanto a uma nova proposta financeira para o ixequizumabe, devido ao elevado impacto orçamentário considerando o preço utilizado;
- Nova proposta comercial feita pela detentora do registro do medicamento e possibilidade de dose de manutenção dobrada de secuquinumabe (discutido a seguir);
- Potenciais custos com o descontrole da doença.

Contribuições adicionais

Contribuições adicionais foram feitas no formato de anexo e estão discutidas individualmente a seguir.

A Coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Estado de Saúde realizou contribuição no formato de anexo demonstrando-se desfavorável à incorporação. Entre os motivos para tal recomendação foi citado que "Os estudos sobre este medicamento ainda são muito escassos. Nos poucos apresentados podemos verificar que para a segunda linha de tratamento a tecnologia, conforme propõe esta consulta pública não observou diferença significativa entre as tecnologias disponíveis no SUS especificamente o secuquinumabe, podendo se tornar uma opção à casos específicos em que os outros medicamentos disponíveis no SUS sejam contraindicados. Contudo o custo-efetividade da oferta apresentada ao Ministério da Saúde se mostra maior que as demais. No estado de Minas Gerais temos 4 pacientes para o

produto, com acesso por meio de ação judicial" (baixa demanda). Por fim, conclui que "é importante ressaltar que o medicamento em questão é não inferior em relação as demais terapêuticas disponibilizados pelo SUS e não apresenta ganho terapêutico e em qualidade de vida significativos que justifiquem sua incorporação ao rol de tratamento. Os pacientes na fase de tratamento avaliada possuem opções terapêuticas seguras e custo-efetivas na segunda linha de tratamento. Por seu elevado custo incremental é importante a reavaliação do fabricante quanto a uma nova proposta financeira para o ixequizumabe; soma-se a isto a necessidade de estudos mais robustos quanto a segurança e superioridade terapêutica do produto em relação as terapias da fornecidas para que se avaliar a inserção no rol de tratamento para espondiloartrite".

A detentora do registro do medicamento (Eli Lilly®) realizou contribuição também no formato de anexo. Neste documento foram debatidos dois temas centrais que conduziram a recomendação preliminar da Conitec:

i) "Ausência de diferenças estatisticamente significativa entre todos os biológicos":
   - Dentro desse contexto, foi mencionado não haver ensaios clínicos comparando diretamente a eficácia e segurança dos medicamentos biológicos para espondiloartrite axial, mas que apesar das similaridades observadas em comparações indiretas, existem particularidades entre os medicamentos.
   - Além disso, foi discutido o impacto da doença para os pacientes (piora de qualidade de vida, absenteísmo, maior mortalidade) e evidências cientificas para a indicação proposta (COAST W).
   - Foi apresentado um tópico a respeito da relevância de ixequizumabe frente aos comparadores disponíveis no SUS. Em relação a comparação versus secuquinumabe, foi mencionado que a principal diferença parece ser a afinidade maior *in vitro* de ixequizumabe pela IL-17 (50 a 100 vezes maior). Algumas evidências foram apresentadas as quais sugerem que o ixequizumabe pode apresentar um maior tempo de tratamento, não necessidade de duplicação de dose (49–53) ou maiores taxas de respostas do que o secuquinumabe (54).
   - Foi mencionado que a posologia do secuquinuambe recomendada em bula prevê o aumento de dose manutenção (de 150 mg para 300 mg), enquanto o ixequizumabe não possui essa previsão.
   - Necessidades atualmente não atendidas (população com contraindicação ao uso de anti-TNF encontra-se desassistida), risco de ativação de tuberculose e sua relação com TNF-alfa, possibilidade de uso após falha do secuquinumabe.

ii) "Elevadas estimativas de custos incrementais nas análises de custo-minimização e impacto orçamentário".

- A detentora do registro do medicamento propôs o preço de R$ 1.220,21 por caneta aplicadora de ixequizumabe, sendo este um desconto de 78% em relação ao PMVG 18% de maio de 2024 (R$ 5.580,41).
- Além disso, foi sugerido a reavaliação da curva de difusão do medicamento em caso de incorporação, a qual poderia estar superestimada.
- A empresa apresentou uma análise comparando o custo anual (1º e 2º ano) de secuquinumabe 300 mg versus ixequizumabe 80 mg, conforme apresentado a seguir, justificada pela possibilidade de aumento de dose deste medicamento (52,53) (ambos estudos são resumos de congresso e não avaliaram ixequizumabe). Após dois anos de tratamento foi estimado um custo menor com ixequizumabe (diferença de 4.500 reais aproximadamente).

PROPOSTA LILLY - FALHA PARA ANTI TNF - ANALISE DE CUSTO MINIMIZAÇÃO						
		JL 17				
MEDICAMENTO	CUSTO UNITARIO	Nº DOSES (1ºANO)	CUSTO (1º ANO)	Nº DOSES (2ºANO)	CUSTO (2º ANO)	CUSTO TOTAL (2 ANOS)
IXEQUIZUMABE 80MG	R$ 1.220,21	13	R$ 15.862,73	13	R$ 15.862,73	R$ 31.725,46
SECUQUINUMABE 300MG	R$ 566,63	32	R$ 18.132,16	32	R$ 18.132,16	R$ 36.264,32

Figura 6. Análise da empresa detentora do registro de ixequizumabe. Fonte: material CP

- Sobre esse último ponto (uso dobrado da dose de secuquinumabe), destaca-se que diversos outros estudos de vida real (55–57), avaliando o uso de diferentes medicamentos biológicos para doença reumáticas, indicaram uma maior proporção de pacientes que necessitaram de escalonamento de dose entre aqueles que receberam ixequizumabe na comparação com secuquinumabe.
- Por fim, foi citado que esses pontos poderiam ser reavaliados, e por consequência reduzir o impacto orçamentário na indicação proposta (os novos resultados são apresentados a seguir).

Análises complementares

Os resultados das análises econômicas foram recalculados considerando a nova proposta de preço de R$ 1.220,21 por caneta aplicadora de ixequizumabe.

Os resultados da análise de custo-minimização estão apresentados abaixo. O ixequizumabe apresentou um maior custo incremental na comparação com os diferentes medicamentos biológicos disponíveis no SUS, o qual variou entre R$ 2 e 12 mil, aproximadamente, a depender do comparador.

Tabela 20. Resultado da análise (análise principal) – nova proposta comercial de ixequizumabe.

Medicamento biológico	Custo anual (primeiro ano)	Diferença (Ixequizumabe – comparador)	Custo anual (ano subsequente)	Diferença (Ixequizumabe – comparador)
Ixequizumabe	R$ 15.862,73		R$ 15.862,73	
Adalimumabe	R$ 3.492,84	R$ 12.369,89	R$ 3.492,84	R$ 12.369,89
Secuquinumabe	R$ 9.066,08	R$ 6.796,65	R$ 7.366,19	R$ 8.496,54
Etanercepte	R$ 8.359,00	R$ 7.503,73	R$ 8.359,00	R$ 7.503,73
Infliximabe	R$ 12.149,76	R$ 3.712,97	R$ 9.871,68	R$ 5.991,05
Golimumabe	R$ 13.251,42	R$ 2.611,31	R$ 13.251,42	R$ 2.611,31
Certolizumabe	R$ 13.754,44	R$ 2.108,29	R$ 12.771,98	R$ 3.090,75

Fonte: elaboração própria

A seguir, estão apresentados os resultados da análise de impacto orçamentário (taxa de difusão variando entre 3% e 10% ao longo de cinco anos). Observa-se que a incorporação de ixequizumabe resultaria em um impacto orçamentário médio de 7 milhões de reais por ano.

Tabela 21. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise principal) – nova proposta comercial de ixequizumabe.

	Custos (R$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	R$ 38.496.480	R$ 75.900.302	R$ 112.351.344	R$ 147.992.522	R$ 182.945.317	R$ 557.685.965
Cenário alternativo	R$ 39.536.569	R$ 79.117.542	R$ 118.589.472	R$ 158.147.607	R$ 196.860.395	R$ 592.251.585
Impacto incremental	R$ 1.040.090	R$ 3.217.240	R$ 6.238.128	R$ 10.155.085	R$ 13.915.078	R$ 34.565.620

Fonte: elaboração própria

Realizou-se também uma análise de impacto orçamentário considerando uma taxa de difusão conservadora, variando entre 1% e 5% ao longo de cinco anos. Observa-se que a incorporação de ixequizumabe resultaria em um impacto orçamentário médio de 2 milhões de reais por ano.

Tabela 22. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise principal) – nova proposta comercial de ixequizumabe (*Market share* conservador).

	Custos (R$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	R$ 38.496.480	R$ 75.900.302	R$ 112.351.344	R$ 147.992.522	R$ 182.945.317	R$ 557.685.965

Cenário alternativo	R$ 38.784.061	R$ 76.789.857	R$ 114.270.783	R$ 151.334.124	R$ 188.131.256	R$ 569.310.081
Impacto incremental	R$ 287.581	R$ 889.555	R$ 1.919.439	R$ 3.341.601	R$ 5.185.939	R$ 11.624.116

Fonte: elaboração própria

18. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Aos 3 (três) dias do mês de julho de 2024, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de tumoral. Os membros do Comitê de Medicamentos entenderam que o tratamento com ixequizumabe não é superior ou mais vantajoso economicamente que os já incorporados ao Sistema Único de Saúde. A reunião foi realizada em formato híbrido, com participação presencial e por videoconferência. Assim, foi assinado o registro de deliberação nº 907/2024.

19. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 36, DE 22 DE AGOSTO DE 2024

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral.

Ref.: 25000.043911/2024-38.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: https://www.gov.br/conitec/pt-br.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

20. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência T e IE. PORTARIA CONJUNTA Nº 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. Akkoc 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.
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. Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA. Bula do produto Xtandi. 2021.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS.
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. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Nec. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ). 2019 Apr;71(4):599–611.
32. 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.
33. 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.
34. 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).
35. 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.
36. 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.

37. Husereau D, et al.CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. BMJ. 2022;376:e067975.
38. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Certolizumabe Pegol para o tratamento de Espondiloartrite Axial (relatório de recomendação). Nº 317. Dezembro/2017.
39. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Golimumabe para o tratamento da espondilite ancilosante (relatório de recomendação). Nº 213. Maio/2016.
40. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Secuquinumabe para o tratamento da Espondilite Anquilosante (relatório de recomendação). Nº 318 Janeiro/2018.
41. Ministério da Saúde. Conitec. Ixequizumabe na artrite psoríaca 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
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012.
43. Azhar A, Zaayman M, Silfvast-Kaiser A, Kivelevitch D, Menter A, Paek SY. Ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Patient adherence, satisfaction, and preferences. Dermatol Ther. 2021 Jan;34(1):e14486.
44. 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.
45. Murage MJ, Gilligan AM, Tran O, Goldblum O, Burge R, Lin C-Y, et al. Ixekizumab treatment patterns and healthcare utilization and costs for patients with psoriasis. J Dermatolog Treat. 2021 Feb;32(1):56–63.
46. ANVISA. TALTZ® - ixequizumabe (bula).
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ixekizumab for treating axial spondyloarthritis.Published21 July 2021. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta718/chapter/1-Recommendations
48. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ixekizumab. 2020. Available from: https://www.cadth.ca/ixekizumab-1
49. Egeberg A, Bryld LE, Skov L. Drug survival of secukinumab and ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2019 Jul;81(1):173–8.
50. Lee EB, Pithadia DJ, Reynolds KA, Reddy SP, Egeberg A, Wu JJ. Real-world drug survival of ixekizumab for psoriasis. Vol. 81, Journal of the American Academy of Dermatology. United States; 2019. p. 270–2.
51. Lee EB, Amin M, Egeberg A, Wu JJ. Drug survival of secukinumab for psoriasis in a real-world setting. Vol. 30, The Journal of dermatological treatment. England; 2019. p. 150–1.
52. Fonseca D, Oliveira Pinheiro F, Rato M, Fernandes BM, Garcia S, Martins A, et al. AB0483 CAN WE PREDICT WHICH PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS WILL NEED DOSE ESCALATION OF SECUKINUMAB TO 300 mg MONTHLY? Ann Rheum Dis [Internet]. 2021 Jun 1;80(Suppl 1):1269 LP – 1269. Available from: http://ard.bmj.com/content/80/Suppl_1/1269.1.abstract
53. Anjohrin S, Song J, Abé C, Banefelt J, Rieem Dun A, Picker N, et al. HSD34 Real-World Usage of Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Patients with Axial Spondyloarthritis in Germany. Value Heal [Internet]. 2023 Dec 1;26(12):S300. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.1585

54. Warren RB, Brnabic A, Saure D, Langley RG, See K, Wu JJ, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with ixekizumab vs. secukinumab. Br J Dermatol. 2017/11/25. 2018;178(5):1064–71.
55. Wu JJ, Patel M, Zeng F, Huang A, Pan X, Cao Y, et al. Real-world dose escalation of biologics for moderate-to-severe psoriasis in the United States. J Dermatolog Treat. 2023 Dec;34(1):2200869.
56. Bagel J, Glick B, Wu JJ, Chopra I, Song X, Brouillette M, et al. Dose escalation and associated costs in biologic treatment of psoriasis based on real-world data. J Med Econ. 2021;24(1):782–91.
57. Tada Y, Soliman AM, Ishii K, Sakuma R, Pinter A, Davis M, et al. Dose escalation of biologic treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis in Japan. Exp Dermatol. 2024 May;33(5):e15067.
58. 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). Lancet (London, England). 2018 Dec;392(10163):2441–51.
59. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016 Dec;5(1):210.
60. Higgins JP, Savović J, Page MJ SJ. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016;52.
61. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep;j4008.
62. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. J Clin Epidemiol. 2016;76:89–98.

APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA

Critérios de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por indivíduos adultos com espondiloartrite axial, com resposta prévia inadequada ou intolerância aos inibidores do fator de necrose tumoral

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o **ixequizumabe**, priorizada para avaliação para a população supracitada em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas. A dose recomendada é 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas.

Comparadores

Os comparadores avaliados neste PTC são os medicamentos biológicos atualmente disponíveis no SUS para espondiloartrite axial, ou seja, recomendados no atual PCDT e/ou que tenham recebido decisão de incorporação, mas ainda não constem no PCDT publicado: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol, secuquinumabe.

Desfechos

Em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos abaixo:

- ASAS40: a proporção de pacientes que alcançaram ≥40% de melhora e uma melhora absoluta em relação aos dados basais de ≥2 unidades (faixa de 0 a 10) em ≥3 de 4 domínios (avaliação global do paciente, dor na coluna, função – BASFI - *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, e inflamação - pontuação média de itens 5 e 6 do BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) sem piora no domínio restante, conforme definido pelos critérios ASAS (31,58). BASDAI é um instrumento com seis questões, envolvendo domínios individuais de fadiga, dor na coluna, dor e inchaço nas articulações, áreas de sensibilidade local e rigidez matinal (cada item tem uma Escala Visual Analógica EVA). O BASFI é usado para avaliar a limitação funcional (a pontuação varia entre 0 e 10, com uma pontuação mais alta indicando um pior estado funcional);
- ASAS20: a proporção de pacientes que alcançaram ≥20% de melhora e uma melhora absoluta em relação aos dados basais de ≥1 unidade (faixa de 0 a 10) em ≥3 de 4 domínios (mencionados acima) e sem piora de ≥20% e ≥1 unidade no domínio restante, conforme definido pelos critérios ASAS (31,58);
- Doença inativa (definida como ASDAS <1,3). O ASDAS é uma medida composta usada para avaliar a atividade da doença na espondilite anquilosante em 5 domínios: dor total nas costas (BASDAI item 2), escore global do paciente (avaliação global do paciente da atividade da doença); dor periférica ou inchaço (BASDAI item 3); duração da rigidez matinal (BASDAI item 6); e PCR (mg/L) (31,58);
- Desfechos reportados pelo paciente (Incapacidade, mobilidade, ganho de função, dor, fadiga);
- Qualidade de vida;
- Progressão radiográfica;
- Artroplastia total de quadril (necessidade de prótese de quadril);

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECR). Não foram aplicadas restrições sobre data, idioma, fase do ensaio clínico ou número de participantes ou tempo de acompanhamento. Entretanto, revisões sistemáticas que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação, ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas, foram excluídas. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em junho de 2022 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE, *The Cochrane Library* e LILACS. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. O quadro a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma. Uma atualização da busca foi realizada em outubro de 2022.

Estratégia de busca nas plataformas consultadas em junho e outubro de 2022.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis Ankylopoietica" or "Spondyloarthritis Ankylopoietica" or "Ankylosing Spondylitis" or "Ankylosing Spondylarthritis" or "Spondylarthritis, Ankylosing" or "Ankylosing Spondyloarthritis" or "Spondyloarthritis, Ankylosing" or "Spondylitis Ankylopoietica" or "Rheumatoid Spondylitis" or "Spondylitis, Rheumatoid" or "Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis"[Mesh] or "Axial Spondyloarthritis, Non-Radiographic" or "Non Radiographic Axial Spondyloarthritis" or "Spondyloarthritis, Non-Radiographic Axial" or "Nr-axSpA" or "Axial Spondyloarthritis"[Mesh] or "Spondyloarthritis, Axial" or "AxSpA") and ("ixekizumab" [Supplementary Concept] or Taltz or LY2439821 or LY-2439821) and ((randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] or randomized [tiab] or placebo [tiab] or "drug therapy" [sh] or "randomly" [tiab] or trial [tiab] or groups [tiab] not animals [mh]) or ((systematic review[pt] or systematic review[ti] or systematic literature review[ti] or systematic evidence review[ti] or systematic quantitative review[ti] or systematic meta-review[ti] or systematic critical review[ti] or systematic mixed studies review[ti] or systematic mapping review[ti] or systematic cochrane review[ti] or systematic search and review[ti] or systematic integrative review[ti]) not comment[pt] not (protocol[ti] or protocols[ti]))))
EMBASE	(spondylitis OR spondylarthritis OR spondyloarthritis OR 'axial spondylarthritis' OR 'axial spondyloarthritis' OR 'non-radiographic axial spondylarthritis' OR 'non-radiographic axial spondyloarthritis' OR 'nonradiographic axial spondylarthritis' OR 'nonradiographic axial spondyloarthritis' OR 'axial non-radiographic spondylarthritis' OR 'axial non-radiographic spondyloarthritis' OR 'axial nonradiographic spondylarthritis' OR 'axial nonradiographic spondyloarthritis' OR 'ankylosing spondylitis' OR (ankylo* AND spondyl*) OR 'spondylarthritis ankylopoietica' OR 'spondylitis ankylopoietica' OR (spin* AND ankylosis) OR 'vertebral ankylosis' OR 'spondylarthritis'/exp OR 'axial spondylarthritis'/exp OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'spondyloarthropathy'/exp OR 'spondylitis'/exp OR 'nonradiographic axial spondyloarthritis'/exp) AND ('ixekizumab'/exp OR ixekizumab OR taltz) AND ([Systematic Review]/lim OR [Meta Analysis]/lim) AND 'human'/de AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)
The Cochrane Library	axial spondyloarthritis or axial nonradiographic spondyloarthritis or nonradiographic axial spondyloarthritis or non-radiographic axial spondyloarthritis or ankylosing spondylitis
LILACS	((Espondiloartropatias) or (Spondylarthropathies) or (Espondiloartropatías) or (Spondylarthropathies) or (Espondiloartropatia) or (Espondilite Anquilosante) or (Spondylitis, Ankylosing) or (Espondilitis Anquilosante) or (Pelvispondylite rhumatismale) or (Doença de Bechterew) or (Doença de Marie-Struempell) or (Espondilartrite Anquilopoiética) or (Espondilite Reumatoide) or (espondiloartrite axial) or (espondiloartrite axial não radiográfica) or (axial spondyloarthritis) or (nonradiographic axial spondyloarthritis)) and ((ixequizumabe) or (ixekizumab))

Fonte: Elaboração própria.

Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Mendeley®, onde duplicatas foram identificadas e removidas. Após exportação do Mendeley® de um arquivo único, os registros foram importados para o *Rayyan* (59). Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Extração de dados

Extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do *software* Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos e intervenção: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; critério diagnóstico; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para tratamentos ativos, quanto placebo, quando pertinente; cointervenções; desenho do estudo. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho;

ii) Características dos participantes: número de participantes e idade média por alternativa comparada.
iii) Desfechos e resultados: citação e *time-point* de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos: média, desvio-padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos: n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado), *odds ratio* (OR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC), intervalo de credibilidade (ICr) ou valor de p.

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0) (60) e para a avaliação crítica das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2) (61).

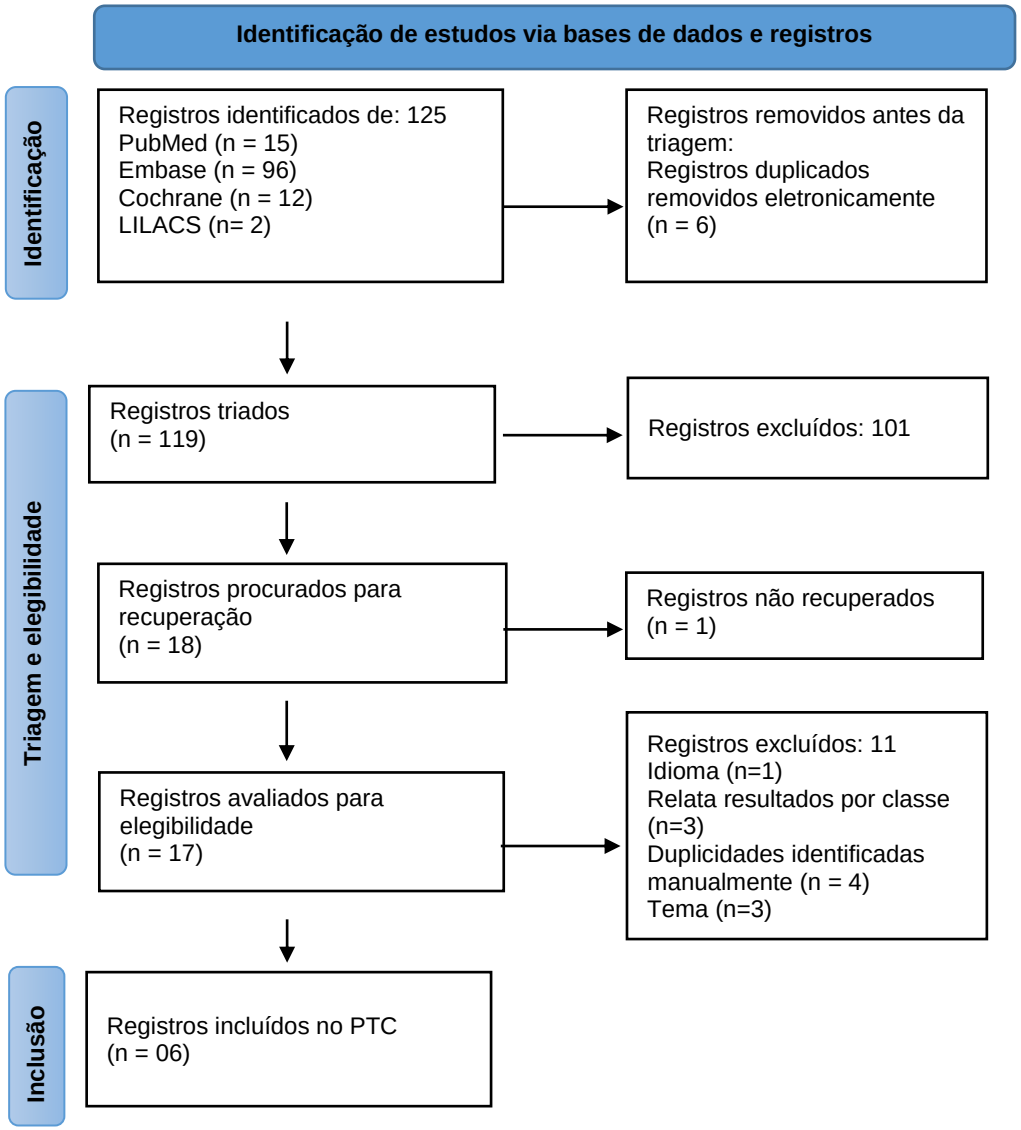
Síntese e análise dos dados

A síntese e análise dos dados foram feitas por reporte narrativo dos resultados. Para este PTC, não foram conduzidas meta-análises diretas, uma vez que foram localizadas meta-análises atualizadas e publicadas.
Síntese e representação individual dos resultados: As características do desenho, participantes, desfechos avaliados, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentados em tabela e de forma narrativa. Os resultados narrativos foram agrupados por população e por estudo.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendatons Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) *Working Group*, diretrizes metodológicas: sistema GRADE (62). A avaliação foi realizada para os desfechos primários do PTC (isto é, ASAS40, ASAS20 e eventos adversos graves).
Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação). Dos desfechos avaliados neste PTC, apenas os primários foram considerados para avaliação da qualidade da evidência.

APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/ .

APÊNDICE 3 – CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Ensaios clínicos randomizados

O estudo COAST-W (NCT02696798) (31) foi um ensaio clínico randomizado fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, cujo objetivo foi analisar a eficácia e segurança de ixequizumabe em pacientes com espondiloartrite axial radiográfica ativa e resposta inadequada prévia ou intolerância a 1 ou 2 inibidores do fator de necrose tumoral (TNFi).

O seguimento do COAST-W foi inicialmente de 16 semanas (período randomizado), após o qual os pacientes de ixequizumabe continuaram nos grupos previamente alocados, e os indivíduos do grupo placebo foram re-randomizados para um dos esquemas de tratamento da droga ativa, de forma aberta. Logo, o período de randomização foi até a semana 16, sendo o follow-up aberto até a semana 52.

A publicação de Deodhar e colaboradores (2021) (32) também é uma das referências advindas da combinação de resultados de COAST-V e COAST-W e 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) (33) reportou os resultados dos dois estudos no seguimento de 52 semanas (COAST-V e COAST-W), 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. Estes resultados serão reportados na seção de resultados.

O estudo de Braun et al. (2022) (34) 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).

Revisões sistemáticas

A revisão sistemática de Deodhar et al. (2020) (35) comparou a eficácia dos tratamentos biológicos e outras moléculas atuais e em investigação para a espondilite anquilosante ativa. 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.

NMA elaborada pela revisão sistemática de Deodhar et al. (2020)

Legenda: ADA, adalimumabe; APR, apremilast; ASAS20, melhora ≥ 20% no Assessment of Spondyloarthritis International Society Criteria; CZP, certolizumabe pegol; ETN, etanercepte; FIL, filgotinibe; GOL, golimumabe; IFX, infliximabe; 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

Cao et al. (2022) (36) realizaram uma revisão sistemática com metanálise em rede para comparar a eficácia clínica, tolerabilidade e segurança de agentes biológicos de diferentes classes em pacientes com Espondilite anquilosante. O estudo focou em apresentar os resultados de acordo com a comparação entre classes, ou medicamento versus placebo. Ainda assim, apresentou em seu material suplementar resultados para os desfechos ASAS40 e eventos adversos graves de acordo com cada medicamento.

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: infliximabe; Ada: adalimumabe; Cer: certolizumabe pegol; Gol: golimumabe

APÊNDICE 4 – RESULTADOS ADICIONAIS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA

Ensaios clínicos randomizados

Deodhar et al. 2021 (32) reportaram os resultados do estudo COAST-W atualizados (52 semanas). 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.*

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

Figura. 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) (33) avaliaram a eficácia e segurança de ixequizumabe por até 52 semanas de tratamento em dois ensaios clínicos fase 3 (COAST-V e COAST-W). As taxas de resposta ASAS40 correspondentes no COAST-W foram de 25% e 34% (IXE Q4W); 31% e 31% (IXE Q2W); 14% e 39% (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.

	COAST-W			
	IXE Q4W (n=114)		IXE Q2W (n=98)	
Patients achieving response, n (%)				
NRI	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ASAS40	29 (25.4)	39 (34.2)	30 (30.6)	30 (30.6)
ASAS20	55 (48.2)	60 (52.6)	46 (46.9)	47 (48.0)
ASAS partial remission	7 (6.1)	13 (11.4)	5 (5.1)	8 (8.2)
ASDAS clinically important improvement	51 (44.7)	53 (46.5)	48 (49.0)	44 (44.9)
ASDAS major improvement	18 (15.8)	27 (23.7)	21 (21.4)	26 (26.5)
ASDAS <2.1 (low disease activity)	20 (17.5)	27 (23.7)	16 (16.3)	24 (24.5)
ASDAS <1.3 (inactive disease)	4 (3.5)	10 (8.8)	5 (5.1)	4 (4.1)
BASDAI50	25 (21.9)	31 (27.2)	23 (23.5)	27 (27.6)
Mean change from baseline (SD)				
mBOCF†	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ASDAS	−1.1 (1.0)	−1.2 (1.1)	−1.2 (1.1)	−1.3 (1.2)
BASDAI	−2.1 (2.0)	−2.4 (2.4)	−2.1 (2.3)	−2.4 (2.3)
BASFI	−1.6 (2.1)	−2.1 (2.5)	−1.9 (2.3)	−2.1 (2.3)
SF-36 PCS‡	6.3 (7.5)	6.5 (8.5)	6.0 (7.7)	7.1 (7.6)
ASAS Health Index	−2.0 (3.1)	−2.3 (3.7)	−1.8 (3.9)	−2.5 (3.5)
SPARCC MRI spine score§	−3.2 (8.3)	NA	−5.1 (11.9)	NA
SPARCC MRI sacroiliac joint score¶	NA	NA	NA	NA
CRP, mg/L	−11.5 (30.1)	−10.4 (31.1)	−10.3 (19.3)	−10.0 (18.5)

Figura. 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.

O estudo de Braun et al. (2022) (34) foi um estudo de extensão dos três ensaios COAST. 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.

	TNFi-experienced	
	r-axSpA N=134	
	Week 52	Week 116
Response: n (%)		
ASAS20	84 (62.7)	88 (65.7)
ASAS40	52 (38.8)	63 (47.0)
ASAS partial remission	14 (10.4)	10 (7.5)
ASAS 5/6	64 (47.8)	65 (48.5)
CRP ≤5 mg/L	72 (53.7)	85 (63.4)
ASDAS LDA (<2.1)	40 (29.9)	45 (33.6)
ASDAS ID (<1.3)	8 (6.0)	8 (6.0)
BASDAI50	45 (33.6)	49 (36.6)
ASDAS clinically important improvemen (≥1.1 CFB)	78 (58.2)	89 (66.4)
ASDAS major improvement (≥2.0 CFB)	40 (29.9)	41 (30.6)
Change from baseline: mean (SD)		
ASDAS	−1.46 (1.06)	−1.54 (1.07)
BASDAI	−2.76 (2.16)	−2.88 (2.13)
BASDAI inflammation*	−3.09 (2.35)	−3.25 (2.31)
CRP (mg/L)	−13.34 (30.67)	−13.94 (30.3
PatGA	−2.9 (2.6)	−3.0 (2.5)
BASFI	−2.44 (2.22)	−2.50 (2.24)
BASMI	−0.45 (0.97)	−0.53 (1.06)
ASAS HI	−2.72 (3.40)	−2.87 (3.81)
SF-36 PCS	7.89 (7.80)	8.22 (7.32)
SF-36 MCS	4.51 (10.02)	4.05 (10.67)
Spinal pain due to AS	−3.0 (2.5)	−3.1 (2.5)
Spinal pain at night due to AS	−3.2 (2.7)	−3.2 (2.5)

Figura. 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-naive*, 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.

Revisões sistemáticas

Na sequência estão apresentados resultados adicionais das revisões sistemáticas com meta-análises identificadas.

Cao et al. (2022) (36) apresentaram os resultados das metanálises para o desfecho eventos adversos graves para a comparação entre ixequizumabe versus placebo, de modo que não foi observada uma diferença estatisica entre essas duas alternativas (RR 0,20 [IC95% 0,01-2,72]).

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

Os resultados de outras meta-análises para os desfechos estão apresentados a seguir (escore BASFI e proteína C reativa).

Credible interval includes 0 ☐ Yes ☐ No

GOL IV 2 mg/kg																	
−0.1 (−1.88,1.73)	**IFX 5 mg/ kg**																
−0.35 (−2.37,1.59)	−0.26 (−2.01,1.39)	**GOL 100 mg**															
−0.4 (−2.44,1.6)	−0.31 (−2.14,1.43)	−0.04 (−2.01,1.91)	**SEC SC 150 mg**														
−0.44 (−2.18,1.3)	−0.34 (−1.84,1.08)	−0.08 (−1.47,1.3)	−0.03 (−1.75,1.7)	**GOL 50 mg**													
−0.43 (−2.67,1.77)	−0.33 (−2.4,1.66)	−0.08 (−2.24,2.08)	−0.05 (−2.21,2.17)	0 (−1.98,1.98)	**APR 30 mg**												
−0.48 (−2.53,1.56)	−0.39 (−2.19,1.4)	−0.13 (−2.05,1.85)	−0.09 (−2.06,1.91)	−0.05 (−1.77,1.73)	−0.04 (−2.27,2.22)	**SEC IV 150 mg**											
−0.59 (−2.31,1.17)	−0.49 (−1.95,0.96)	−0.23 (−1.86,1.44)	−0.19 (−1.86,1.54)	−0.15 (−1.53,1.29)	−0.14 (−2.04,1.86)	−0.1 (−1.82,1.63)	**IXE 80 mg Q2W**										
−0.59 (−2.58,1.44)	−0.5 (−2.26,1.27)	−0.24 (−2.11,1.76)	−0.19 (−2.15,1.83)	−0.16 (−1.85,1.58)	−0.14 (−2.36,2.12)	−0.1 (−1.61,1.42)	−0.01 (−1.73,1.72)	**SEC IV 75 mg**									
−0.68 (−2.77,1.38)	−0.57 (−2.4,1.21)	−0.31 (−2.28,1.71)	−0.28 (−2.26,1.78)	−0.23 (−2.01,1.56)	−0.24 (−2.49,2.04)	−0.2 (−2.24,1.87)	−0.1 (−1.86,1.64)	−0.09 (−2.14,1.92)	**FIL 200 mg**								
−0.7 (−2.39,1.01)	−0.59 (−2.05,0.82)	−0.34 (−1.98,1.32)	−0.3 (−1.97,1.43)	−0.26 (−1.61,1.13)	−0.26 (−2.17,1.73)	−0.22 (−1.9,1.48)	−0.11 (−1.25,0.96)	−0.11 (−1.81,1.59)	−0.02 (−1.78,1.73)	**IXE 80 mg Q4W**							
−0.74 (−2.35,0.82)	−0.64 (−1.99,0.58)	−0.38 (−1.9,1.09)	−0.33 (−1.93,1.24)	−0.31 (−1.52,0.92)	−0.3 (−2.18,1.55)	−0.25 (−1.87,1.32)	−0.15 (−1.3,0.91)	−0.14 (−1.75,1.41)	−0.06 (−1.7,1.53)	−0.05 (−1.16,1.03)	**ADA 40 mg**						
−0.8 (−2.81,1.27)	−0.68 (−2.53,1.14)	−0.44 (−2.39,1.6)	−0.39 (−2.39,1.7)	−0.36 (−2.11,1.45)	−0.34 (−2.56,1.96)	−0.31 (−2.33,1.75)	−0.2 (−1.95,1.56)	−0.21 (−2.25,1.8)	−0.11 (−2.17,1.98)	−0.09 (−1.81,1.67)	−0.05 (−1.65,1.6)	**CZP 400 mg**					
−0.88 (−2.99,1.2)	−0.79 (−2.68,1.04)	−0.52 (−2.56,1.49)	−0.48 (−2.58,1.6)	−0.43 (−2.3,1.4)	−0.44 (−2.77,1.83)	−0.39 (−2.55,1.65)	−0.3 (−2.18,1.5)	−0.28 (−2.45,1.74)	−0.21 (−2.36,1.89)	−0.18 (−2.04,1.57)	−0.13 (−1.85,1.57)	−0.09 (−2.26,1.99)	**TOF 5 mg**				
−0.92 (−2.93,1.16)	−0.8 (−2.64,1.03)	−0.55 (−2.5,1.48)	−0.52 (−2.52,1.57)	−0.47 (−2.18,1.33)	−0.47 (−2.67,1.82)	−0.42 (−2.46,1.63)	−0.32 (−2.11,1.46)	−0.31 (−2.34,1.74)	−0.22 (−2.32,1.89)	−0.21 (−1.95,1.55)	−0.17 (−1.76,1.52)	−0.12 (−1.7,1.56)	−0.03 (−2.09,2.18)	**CZP 200 mg**			
−0.89 (−2.94,1.1)	−0.81 (−2.6,0.9)	−0.53 (−2.47,1.39)	−0.5 (−2.04,1.02)	−0.47 (−2.17,1.26)	−0.47 (−2.68,1.8)	−0.41 (−2.42,1.56)	−0.31 (−2.07,1.39)	−0.3 (−2.31,1.68)	−0.21 (−2.29,1.76)	−0.19 (−1.92,1.45)	−0.15 (−1.74,1.42)	−0.09 (−2.19,1.9)	−0.03 (−2.09,2.11)	0.01 (−2.06,2.01)	**SEC SC 75 mg**		
−1.12 (−3.19,0.97)	−1.01 (−2.91,0.83)	−0.77 (−2.74,1.28)	−0.73 (−2.78,1.37)	−0.67 (−2.47,1.14)	−0.68 (−2.92,1.62)	−0.64 (−2.74,1.48)	−0.52 (−2.37,1.27)	−0.52 (−2.61,1.51)	−0.43 (−2.51,1.66)	−0.41 (−2.21,1.38)	−0.38 (−2.02,1.33)	−0.32 (−2.49,1.8)	−0.23 (−1.94,1.53)	−0.2 (−2.36,1.91)	−0.22 (−2.28,1.91)	**TOF 10 mg**	
−1.27 (−2.82,0.51)	−1.17 (−2.48,0.33)	−0.9 (−2.41,0.85)	−0.87 (−2.4,0.95)	−0.82 (−2.07,0.65)	−0.82 (−2.66,1.19)	−0.78 (−2.37,1.04)	−0.68 (−1.92,0.75)	−0.68 (−2.28,1.09)	−0.58 (−2.24,1.23)	−0.56 (−1.78,0.84)	−0.52 (−1.56,0.72)	−0.48 (−2.15,1.34)	−0.37 (−2.05,1.53)	−0.36 (−1.99,1.46)	−0.37 (−1.93,1.41)	−0.15 (−1.87,1.7)	**ETN 25 mg**
−1.38 (−3.5,0.69)	−1.28 (−3.24,0.53)	−1.02 (−3.09,1.01)	−0.97 (−3.15,1.13)	−0.94 (−2.8,0.86)	−0.94 (−3.27,1.38)	−0.9 (−3.02,1.18)	−0.8 (−2.69,0.97)	−0.77 (−2.94,1.23)	−0.7 (−2.9,1.39)	−0.68 (−2.56,1.08)	−0.63 (−2.35,1.06)	−0.59 (−2.82,1.5)	−0.5 (−2.23,1.26)	−0.47 (−2.67,1.57)	−0.48 (−2.6,1.61)	−0.27 (−1.99,1.43)	−0.12 (−2.1,1.55)
−1.59 (−3.35,0.12)	**−1.5 (−2.99,−0.07)**	−1.25 (−2.91,0.44)	−1.19 (−2.94,0.57)	−1.17 (−2.58,0.26)	−1.16 (−3.16,0.8)	−1.11 (−2.86,0.62)	−1.02 (−2.44,0.38)	−1 (−2.76,0.69)	−0.93 (−2.75,0.84)	−0.9 (−2.28,0.47)	−0.85 (−2.06,0.38)	−0.81 (−2.62,0.97)	−0.73 (−2.53,1.15)	−0.69 (−2.51,1.04)	−0.71 (−2.48,1.06)	−0.48 (−2.3,1.32)	−0.34 (−1.84,0.95)
−1.75 (−3.5,−0.03)	**−1.65 (−3.17,−0.23)**	−1.39 (−3.09,0.26)	−1.35 (−3.1,0.39)	−1.31 (−2.74,0.11)	−1.32 (−3.28,0.66)	−1.28 (−2.99,0.46)	−1.17 (−2.62,0.21)	−1.16 (−2.9,0.56)	−1.08 (−2.89,0.7)	−1.06 (−2.45,0.32)	−1.01 (−2.22,0.23)	−0.96 (−2.77,0.77)	−0.87 (−2.67,0.98)	−0.84 (−2.67,0.92)	−0.84 (−2.61,0.89)	−0.63 (−2.5,1.18)	−0.5 (−1.98,0.81)
−1.9 (−3.34,−0.49)	**−1.8 (−2.9,−0.75)**	**−1.54 (−2.86,−0.22)**	**−1.5 (−2.89,−0.05)**	**−1.46 (−2.46,−0.45)**	−1.46 (−3.15,0.24)	−1.41 (−2.85,0.01)	**−1.31 (−2.3,−0.35)**	−1.31 (−2.74,0.09)	−1.22 (−2.7,0.23)	**−1.2 (−2.17,−0.25)**	**−1.16 (−1.83,−0.44)**	−1.11 (−2.6,0.34)	−1.01 (−2.55,0.54)	−0.98 (−2.48,0.45)	−1 (−2.38,0.41)	−0.78 (−2.34,0.73)	−0.64 (−1.64,0.2)

TOF 2 mg																	
−0.22 (−2.04,1.63)	**UST 90 mg**																
−0.38 (−2.19,1.47)	−0.15 (−1.3,0.97)	**UST 45 mg**															
−0.52 (−2.02,1.07)	−0.3 (−1.31,0.72)	−0.15 (−1.16,0.86)	**PBO**														

Resultado NMA - alteração escore BASFI.

Fonte: Deodhar et al. (2020) (35).

Credible interval includes 0 ☐ Yes ☐ No

IFX 5 mg/ kg																		
−0.31 (−1.89,1.19)	**GOL IV 2 mg/kg**																	
−0.51 (−1.86,0.83)	−0.2 (−1.49,1.16)	**IXE 80 mg Q4W**																
−0.56 (−1.93,0.79)	−0.25 (−1.58,1.14)	−0.05 (−1.01,0.88)	**IXE 80 mg Q2W**															
−0.6 (−1.85,0.63)	−0.3 (−1.49,0.93)	−0.09 (−1.02,0.79)	−0.04 (−0.96,0.85)	**ADA 40 mg**														
−0.63 (−2.05,0.84)	−0.32 (−1.69,1.17)	−0.12 (−1.31,1.15)	−0.08 (−1.29,1.23)	−0.03 (−1.04,1.13)	**ETN 25 mg**													
−0.95 (−2.55,0.6)	−0.63 (−2.21,0.93)	−0.43 (−1.84,0.91)	−0.39 (−1.79,1)	−0.34 (−1.64,0.92)	−0.32 (−1.84,1.09)	**FIL 200 mg**												
−1.04 (−2.58,0.43)	−0.74 (−2.21,0.8)	−0.54 (−1.86,0.81)	−0.49 (−1.8,0.85)	−0.45 (−1.59,0.78)	−0.41 (−1.87,0.96)	−0.1 (−1.6,1.42)	**GOL 50 mg**											
−1.08 (−2.61,0.42)	−0.77 (−2.25,0.73)	−0.57 (−1.91,0.74)	−0.53 (−1.85,0.78)	−0.49 (−1.65,0.68)	−0.45 (−1.92,0.89)	−0.14 (−1.65,1.44)	−0.04 (−1.53,1.41)	**SEC SC 150 mg − no LD**										
−1.1 (−2.64,0.38)	−0.79 (−2.25,0.72)	−0.59 (−1.91,0.72)	−0.53 (−1.89,0.78)	−0.5 (−1.67,0.69)	−0.47 (−1.95,0.88)	−0.15 (−1.7,1.35)	−0.06 (−1.13,0.99)	−0.01 (−1.47,1.46)	**GOL 100 mg**									
−1.11 (−2.75,0.47)	−0.8 (−2.37,0.83)	−0.6 (−2.07,0.81)	−0.55 (−1.99,0.87)	−0.5 (−1.81,0.77)	−0.49 (−2.07,1)	−0.16 (−1.83,1.49)	−0.06 (−1.64,1.52)	−0.04 (−1.6,1.59)	−0.02 (−1.61,1.57)	**TOF 10 mg**								
−1.21 (−2.82,0.33)	−0.9 (−2.47,0.66)	−0.7 (−2.14,0.67)	−0.65 (−2.08,0.71)	−0.61 (−1.87,0.65)	−0.58 (−2.13,0.84)	−0.26 (−1.9,1.34)	−0.17 (−1.73,1.37)	−0.13 (−1.71,1.41)	−0.11 (−1.66,1.43)	−0.11 (−1.42,1.18)	**TOF 5 mg**							
−1.35 (−3.31,0.56)	−1.04 (−2.95,0.9)	−0.83 (−2.67,0.94)	−0.78 (−2.6,0.99)	−0.74 (−2.44,0.94)	−0.7 (−2.62,1.08)	−0.4 (−2.38,1.6)	−0.29 (−2.23,1.58)	−0.26 (−2.18,1.65)	−0.24 (−2.17,1.65)	−0.24 (−2.24,1.77)	−0.13 (−2.1,1.86)	**SEC IV 75 mg**						
−1.37 (−3.35,0.56)	−1.05 (−2.98,0.87)	−0.86 (−2.66,0.96)	−0.8 (−2.6,0.98)	−0.76 (−2.46,0.96)	−0.75 (−2.65,1.06)	−0.41 (−2.4,1.53)	−0.32 (−2.19,1.6)	−0.26 (−2.21,1.61)	−0.26 (−2.17,1.67)	−0.24 (−2.28,1.77)	−0.14 (−2.09,1.82)	−0.03 (−2.05,2.05)	**SEC IV 150 mg**					
−1.32 (−2.93,0.25)	−1.01 (−2.56,0.59)	−0.81 (−2.25,0.6)	−0.76 (−2.18,0.67)	−0.72 (−2,0.58)	−0.69 (−2.24,0.77)	−0.37 (−2,1.24)	−0.27 (−1.8,1.27)	−0.23 (−1.8,1.33)	−0.22 (−1.75,1.35)	−0.21 (−1.54,1.09)	−0.1 (−1.38,1.15)	0.03 (−1.94,2.03)	0.05 (−1.91,2.02)	**TOF 2 mg**				
−1.33 (−2.8,0.11)	−1.03 (−2.42,0.41)	−0.82 (−2.06,0.36)	−0.77 (−2,0.46)	−0.73 (−1.8,0.36)	−0.7 (−2.08,0.57)	−0.39 (−1.84,1.09)	−0.29 (−1.68,1.12)	−0.25 (−1.31,0.81)	−0.24 (−1.61,1.18)	−0.22 (−1.72,1.31)	−0.12 (−1.58,1.38)	0.01 (−1.88,1.91)	0.04 (−1.8,1.91)	−0.01 (−1.48,1.47)	**SEC SC 150 mg**			
−1.38 (−2.85,−0.05)	−1.07 (−2.47,0.29)	−0.87 (−2.11,0.26)	−0.83 (−2.04,0.31)	−0.78 (−1.82,0.21)	−0.76 (−2.14,0.43)	−0.44 (−1.86,0.94)	−0.33 (−1.75,0.95)	−0.3 (−1.67,1)	−0.29 (−1.69,1.02)	−0.28 (−1.78,1.15)	−0.17 (−1.65,1.22)	−0.05 (−1.91,1.79)	−0.03 (−1.87,1.78)	−0.06 (−1.52,1.36)	−0.05 (−1.34,1.17)	**UST 90 mg**		
−1.45 (−3.22,0.23)	−1.14 (−2.83,0.6)	−0.95 (−2.52,0.6)	−0.89 (−2.45,0.65)	−0.86 (−2.29,0.6)	−0.82 (−2.46,0.76)	−0.5 (−2.26,1.23)	−0.41 (−2.11,1.28)	−0.36 (−2.04,1.34)	−0.35 (−2.04,1.31)	−0.34 (−2.13,1.5)	−0.23 (−2.01,1.55)	−0.1 (−2.2,2.02)	−0.08 (−2.2,2.01)	−0.12 (−1.9,1.63)	−0.11 (−1.69,1.44)	−0.06 (−1.64,1.55)	**SEC SC 75 mg**	
−1.6 (−3.03,−0.26)	−1.29 (−2.64,0.11)	−1.09 (−2.3,0.07)	−1.04 (−2.25,0.12)	−1 (−2.03,0.04)	−0.97 (−2.3,0.24)	−0.65 (−2.06,0.76)	−0.55 (−1.93,0.79)	−0.51 (−1.82,0.79)	−0.49 (−1.9,0.85)	−0.49 (−1.97,0.93)	−0.38 (−1.82,1.03)	−0.25 (−2.09,1.57)	−0.24 (−2.06,1.6)	−0.28 (−1.76,1.16)	−0.26 (−1.52,0.95)	−0.21 (−1.18,0.8)	−0.15 (−1.73,1.44)	**UST 45 mg**
−1.8 (−2.93,−0.72)	**−1.5 (−2.55,−0.41)**	**−1.29 (−2.11,−0.5)**	**−1.24 (−2.07,−0.45)**	**−1.2 (−1.74,−0.66)**	**−1.17 (−2.16,−0.29)**	−0.86 (−1.98,0.27)	−0.75 (−1.82,0.25)	−0.71 (−1.76,0.31)	−0.71 (−1.75,0.33)	−0.69 (−1.89,0.51)	−0.6 (−1.73,0.56)	−0.47 (−2.05,1.17)	−0.44 (−2.09,1.15)	−0.48 (−1.66,0.67)	−0.47 (−1.42,0.42)	−0.42 (−1.24,0.46)	−0.35 (−1.7,1)	−0.21 (−1.08,0.66)	**PBO**

Resultado NMA - proteína C reativa.

Fonte: Deodhar et al. (2020) (35).

APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

A avaliação foi realizada para o desfecho ASAS40 (desfecho primários dos estudos incluídos). Os resultados da avaliação do risco de viés dizem respeito ao primeiro seguimento, de 16 semanas. A avaliação do risco viés resultou em 'algumas preocupações'. 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.

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 (61). 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**
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.

APÊNDICE 6 – PATENTE

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