



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

TATIANA SANJUAN GANEM PRADO

REVISÃO SISTEMÁTICA E COMPARAÇÃO INDIRETA ENTRE MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE

RIO DE JANEIRO

2014

TATIANA SANJUAN GANEM PRADO

REVISÃO SISTEMÁTICA E COMPARAÇÃO INDIRETA ENTRE MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Avaliação de Tecnologias em Saúde,
do Instituto Nacional de Cardiologia,
como requisito à obtenção do título de
Mestre em 2014.

Orientador(es): Marisa Santos

RIO DE JANEIRO

2014

TATIANA SANJUAN GANEM PRADO

**REVISÃO SISTEMÁTICA E COMPARAÇÃO INDIRETA ENTRE MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Avaliação de Tecnologias em Saúde,
do Instituto Nacional de Cardiologia,
como requisito à obtenção do título de
Mestre em 2014.

Aprovada em 29 de Outubro de 2014.

Bernardo Rangel Tura, PhD, Instituto Nacional de Cardiologia

Rodolfo de Almeida Lima Castro, PhD, Fiocruz

Monica Akissue de Camargo T. Cintra, PhD, Instituto Nacional de Cardiologia

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus filhos, à minha família e ao Daniel por todo amor que houver nessa vida.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dr. Dra Marisa Santos, pelo incentivo e apoio.

Ao Prof. Dr. Rodolfo Castro por ter aceitado prontamente a participar da banca.

À equipe do NATS-INC, por compartilhar o aprendizado.

Aos meus lindos filhos, Clarice e Joaquim por existirem e serem meu maior incentivo.

As mulheres da minha vida: minha mãe, Janete e minha irmã Marcelle, pelo incondicional apoio, que me deram forças para seguir em frente e não desistir jamais.

Ao Daniel, pelo incentivo, força e amor.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Espondilite anquilosante (EA) é uma doença reumática inflamatória de evolução crônica que acomete preferencialmente o esqueleto axial. Atinge adultos jovens, com forte impacto socioeconômico e na qualidade de vida dos pacientes.

OBJETIVOS: O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia dos medicamentos biológicos antifator de necrose tumoral alfa, aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária brasileira, para o tratamento da espondilite anquilosante, incluindo adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe.

MÉTODOS: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com busca nas bases bibliográficas Medline, Cochrane e LILACS, até maio de 2014, a fim de identificar ensaios clínicos randomizados relevantes. O método Bayesiano de comparação mista dos tratamentos foi aplicado para análise pareada, que permite combinar evidências diretas e indiretas para realização de comparações de tratamentos. Dado que todas as tecnologias são comparadas ao mesmo tempo, é possível ordená-las de acordo com a probabilidade de cada uma ser a melhor escolha. Utilizou-se como desfecho para critério de eficácia, o índice de atividade de Bath para a espondilite anquilosante de 50% nas semanas 12 a 24. Ao final, foram selecionados 6 ensaios clínicos randomizados que compararam os resultados do desfecho definido, nas semanas 12, 18 e 24, para estes medicamentos biológicos em pacientes refratários ao tratamento padrão.

RESULTADOS: O estudo envolveu, na totalidade, 1.518 pacientes com espondilite anquilosante oriundos de diferentes ensaios clínicos. Todos os agentes biológicos provaram ser superiores ao placebo, com exceção do etanercepte que não foi significativamente diferente. Avaliou-se o desfecho incluindo acompanhamentos entre 12 e 24 semanas. O infliximabe apresentou a maior razão de chances (*odds ratio*) em comparação com o placebo, OR 6,65 (IC 2,27 - 19,50); seguido pelo golimumabe OR 5,10 (IC 1,68 – 15,50); adalimumabe OR 4,33 (1,48 – 12,70); e etanercepte OR 2,94 (IC 0,54 – 16,10). Os intervalos de credibilidade foram largos, sem superioridade entre os medicamentos biológicos. Após a realização das simulações, o infliximabe foi o medicamento biológico com a melhor desempenho na maioria das simulações (56,34%), seguido dos medicamentos: golimumabe (20,50%), adalimumabe (14,09%), e etanercepte (9,07%). **CONCLUSÕES:** Nosso estudo, de acordo com os resultados da comparação indireta, foi conclusivo em demonstrar a não superioridade

de eficácia de nenhum tratamento biológico na avaliação pareada. O ranqueamento mostrou que o Infiximabe apresentou maior probabilidade de sucesso nas simulações. O resultado sugere que são necessários mais estudos para que se comprove, de fato, a superioridade dos medicamentos biológicos no tratamento da EA. Dada a incerteza de superioridade de eficácia entre os medicamentos biológicos, sugere-se que o escalonamento de utilização dos mesmos seja realizado em função do menor custo, da comodidade posológica e da possibilidade de eventos adversos. O infliximabe é o único dentre os biológicos estudados que necessita de infusão em ambiente hospitalar e, portanto, com riscos e custos adicionais em seu uso. Propõe-se que seja utilizado em pacientes mais graves, ou em casos de falha com outro medicamento biológico. O método de comparações indiretas pode ser utilizado para tomada de decisão de incorporação ou desincorporação, e elaboração de protocolos clínicos, subsidiando o gestor nesta avaliação.

Palavras chave

Revisão Sistemática, Comparação indireta, Avaliação de Tecnologias em Saúde, Medicamentos biológicos

ABSTRACT

BACKGROUND: Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory rheumatic disease of chronic evolution that affects mainly the axial skeleton. Strikes young adults, with a strong socioeconomic impact and quality of life of patients. **OBJECTIVES:** The aim of this study was to compare the effectiveness of anti-factor biological drug tumor necrosis, approved by the Brazilian National Agency of Sanitary Vigilance, for the treatment of ankylosing spondylitis, including adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab. **METHODS:** A systematic review of the literature search in the databases Medline, Cochrane and LILACS was held until May 2014 in order to identify relevant randomized controlled trials. The Bayesian method of mixed comparison of treatments was applied to paired analysis, which allows you to combine direct and indirect evidence for performing treatment comparisons. Given that all technologies are compared at the same time, you can sort them according to the likelihood of each is the best choice. It was used as an endpoint for efficacy criterion, Bath activity index for ankylosing spondylitis 50% in weeks 12 to 24. At the end, we selected six randomized controlled trials that compared the results of the defined outcome, at weeks 12, 18:24 to these biological drugs in patients refractory to standard treatment. **RESULTS:** The study involved, in full, 1,532 patients with ankylosing spondylitis from different clinical trials. All biological agents proved to be superior to placebo, with the exception of etanercept that was not significantly different. Evaluated the outcome accompaniments including between 12 and 24 weeks. Infliximab had the highest odds ratio (odds ratio) compared to placebo, OR 6.65 (CI 2.27 to 19.50); followed by golimumab OR 5,10 (CI 1.68 to 15.50); OR 4.33 adalimumab (1.48 to 12.70); and etanercept OR 2.94 (CI 0.54 to 16.10). Credibility intervals were wide, without superiority of biological medicines. After performing the simulations, infliximab was the biological medicinal product with the best performance in most simulations (56.34%), followed by drugs: golimumab (20.50%), adalimumab (14.09%), and etanercept (9.07%). **CONCLUSIONS:** Our study, according to the results of the indirect comparison, was conclusive to demonstrate non effectiveness of superiority of any biological treatment in paired assessment. The ranking showed that Infliximab showed a higher probability of success in the simulations. The results suggest that further studies are needed to prove that, in fact, the superiority of biological medicinal products in the treatment of AS. Given the uncertainty of superiority of efficacy of the biological medicines, it is

suggested that the use of such scaling is performed on the basis of lower cost, convenience of dosing and the possibility of adverse events. Infliximab is the only one of the studied biological need that infusion in a hospital setting and, therefore, additional risks and costs in their use. It is proposed to be used in more severe cases, or in cases of failure with another biologic medication. The method of indirect comparisons can be used for making the merger decision or disembodiment, and preparation of clinical protocols, supporting the manager in this assessment.

Keywords:

Systematic Review, indirect comparison, Technology Assessment in Health, Biological Drugs

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1	Figura 1– Métodos de comparação indireta.....	18
2	Figura 2 – Rede de evidências das comparações diretas e indiretas.....	21
3	Figura 3 – Resultados de eficácia da comparação mista de tratamento.....	22
4	Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na análise.....	20
5	Tabela 2 – Desempenho dos tratamentos nas simulações realizadas.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios Não-Esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASAS	Assessment of Spondylo Arthritis international Society
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BASDAI	Índice de atividade de Bath para a espondilite anquilosante
BASFI	Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath
BASG	The Bath ankylosing spondylitis patient global score
BASRI	Bath EA Radiology
BUGS	Bayesian inference Using Gibbs Sampling
EA	Espondilite Anquilosante
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EpA	Espondiloartrites
EVA	Escala Visual Analógica
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HAQ-S	Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies
HLA-B27	Antígeno Leucocitário Humano
IC	Intervalo de Confiança
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
JAGS	Just Another Gibbs Sampler
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Metotrexato
OR	odds ratio
PCR	Proteína C-Reativa
PICOS	Acrônimo de "P": população; "I": intervenção; "C": controle; "O": <i>outcome</i> e "S": <i>studies</i>
TNFs	Fator de Necrose Tumoral Alfa

Sumário

Introdução	4
Objetivos	5
Objetivo Geral	5
Objetivos específicos	5
Métodos	6
<i>Tratamentos</i>	6
<i>Desfechos</i>	6
<i>Estratégia de busca</i>	6
<i>Os critérios de exclusão e de inclusão</i>	7
<i>Extração de dados e avaliação da qualidade da evidência</i>	7
<i>Metanálise: Comparação Mista de Tratamento (MTC)</i>	8
Resultados	9
<i>Revisão da literatura</i>	9
<i>Comparação mista dos tratamentos</i>	11
<i>Eficácia</i>	11
Discussão	13
Conclusão	15
Referências	16

Introdução

Espondiloartrites (EpA) constituem um grupo de doenças reumáticas de origem imunológica com padrão familiar, e que afetam predominantemente o esqueleto axial, podendo também acometer as articulações periféricas e enteses (junção dos tendões ou ligamentos aos ossos), principalmente dos membros inferiores. O conjunto das EpA compreende a espondilite anquilosante (EA), a artrite psoriásica, a artrite reativa, as espondiloartrites indiferenciadas e as artrites associada às doenças inflamatórias do intestino, em especial a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa (1).

A EA é uma doença reumática inflamatória de evolução crônica que acomete preferencialmente o esqueleto axial (tórax, coluna vertebral e pélvis) sendo a presença de sacroilíates (inflamação das articulações sacroilíacas) o aspecto radiológico característico (2). Geralmente a EA resulta em comprometimento da mobilidade da coluna vertebral e da função física (3). Desta forma, altera a qualidade de vida do paciente, impactando diferentes graus de incapacidade, desde a incapacidade física, social, econômica ou mesmo psicológica (4). Devido à extensão dos impactos causados, torna-se difícil quantificar e mensurar a doença, considerando apenas parâmetros clínicos e laboratoriais (5).

EA, em regra, se inicia no adulto jovem (2ª a 4ª décadas da vida), preferencialmente do sexo masculino, na razão de 3 a 5:1 (5). Dado que atinge pessoas que se encontram na fase produtiva da vida, gera forte impacto socioeconômico e na qualidade de vida dos pacientes.

Globalmente, as taxas de incidência e prevalência da EA, e das EpA como um todo, são fortemente dependentes e estão diretamente correlacionados com a prevalência do HLA-B27 em uma determinada população. As taxas de incidência de 0,5-8,2 por 100 mil habitantes e taxas de prevalência de 0,2-1,2% foram descritas para EA, e cerca de duas vezes estes números para EpA (3). De acordo com o Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RESPONDIA), a EA configura como a mais frequente doença dentre as EpA na série brasileira, afetando 72,3% dos pacientes (6).

Diferenças geográficas na prevalência da EA refletem as diferenças na distribuição do gene HLA-B27 entre as raças (7). Assim, em virtude da extrema raridade da presença do HLA-B27 em populações negras africanas, a EA é muito pouco frequente nesta etnia; no Brasil, país de intensa miscigenação étnica, a EA, bem como outras

espondiloartropatias, costuma ser encontrada em mulatos (devida à influência da ascendência genética branca), mas é bastante rara em negros não miscigenados (8). O HLA-B27, normalmente presente em cerca de 90% dos pacientes com EA em populações não miscigenadas, foi positiva em 69,5% dos pacientes brasileiros e 51% dos pacientes Ibero-Americana (6).

Os objetivos do tratamento da EA são aliviar a dor, a rigidez e a fadiga, preservar a postura adequada e a função física e psicossocial (9). O tratamento da EA envolve tipicamente tratamentos farmacológicos, a terapia física/exercícios e educação do paciente (9). O tratamento farmacológico inclui anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), glicocorticoides, drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) sendo estas sintéticas (sulfassalazina, metotrexato (MTX)) ou biológicas. Glicocorticóides sistêmicos têm um papel limitado, mas injeções intra-articulares podem ser úteis para alguns pacientes (9). Atualmente 4 medicamentos biológicos são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária brasileira (ANVISA) para o tratamento da EA (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe). Estes agentes biológicos são recomendados para os doentes com o diagnóstico de EA que apresentam doença ativa e que são refratários à terapêutica convencional (10)(11)(12)(13).

O objetivo deste estudo é comparar a eficácia destes medicamentos biológicos antiTNF para o tratamento da EA, com base em evidências científicas atualmente disponíveis, a partir de ECR. Realizamos revisão sistemática da literatura de ECR publicados com estes tratamentos biológicos nas doses padrões recomendadas, definidas nas bulas dos produtos aprovadas pela ANVISA (apêndice A). Não foram incluídos estudos que apresentassem doses diferentes ao preconizado por esta.

Foi aplicada a comparação mista de tratamentos (MTC). Método que permite realizar a comparação pareada de tratamentos com diferentes comparadores. Neste caso, o adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe, foram comparados na maioria dos estudos com o placebo, exceto no estudo Mulleman 2011 (14) que comparou infliximabe com metotrexato.

Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar eficácia comparada dos medicamentos biológicos antiTNF para EA;

Objetivos específicos

Ordenar e priorizar os medicamentos com maior eficácia.

Métodos

Tratamentos

A análise comparou as doses recomendadas de DMARDs biológicos indicados na EA (apêndice A).

Desfechos

O Índice de atividade de Bath para a EA (BASDAI) é um questionário desenvolvido para medir a atividade da doença. Consiste em seis questões que abordam domínios relacionados à fadiga, dor na coluna, dor e sintomas articulares (excluindo a coluna), dor devido ao acometimento das enteses, e duas questões relacionadas à qualidade e quantidade de rigidez matinal. O escore é medido em escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 (0 = nenhum; 10 = intenso). É um teste simples e rápido, durando de 30 segundos a 2 minutos, confiável, capaz de contemplar a doença de forma global em termos da sua atividade, além de ser sensível a mudanças clínicas (5). Refere-se aos sintomas da última semana, relatado pelo paciente.

Foi utilizado como desfecho de eficácia na metanálise a quantidade de pacientes que atingiram o índice BASDAI 50 de resposta nas semanas 12 a 24. Este representa uma redução relativa de 50% ou mudança absoluta de 2 (escala de 0-10) em relação a última avaliação do BASDAI. O tempo de reavaliação varia entre 6 e 12 semanas. O resultado do questionário é dado pela soma dos valores das questões um a quatro, e a média das questões cinco e seis, sendo o resultado obtido dividido por cinco. Assim sendo, a pontuação final varia de zero a dez. Quanto maior a pontuação, maior é o grau de atividade de EA. O escore igual ou acima de 4, indica elevada atividade da doença (5).

Entre todos os índices, o BASDAI, agora validado para o português (anexo 1) (15) (16), é considerado o melhor índice para acompanhar periodicamente a evolução do tratamento da EA na prática clínica diária, por refletir um conjunto de situações que podem modificar-se com o tratamento, como a sensação de fadiga, a dor axial inflamatória, o componente periférico e a intensidade e duração da rigidez matinal (17). Ainda, é considerado, atualmente, um dos mais importantes instrumentos para a utilização em ensaios clínicos (15).

Estratégia de busca

A estratégia de busca em bases de dados de literatura científica (Medline, Cochrane Library e Lilacs), bem como as referências dos artigos recuperados, foi realizada

durante o mês de maio de 2014 utilizando filtros e descritores de acordo com os apêndices B e C. Os títulos foram selecionados por pares e as divergências resolvidas por consenso. Não foi utilizada limitação de idioma ou de data. No entanto, alguns estudos disponíveis apenas em chinês foram excluídos por limitação da língua (18)(19)(20).

Os critérios de exclusão e de inclusão

Os critérios de inclusão utilizados foram:

1. Medicamentos biológicos antiTNF α registrados na Anvisa para EA (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe).
2. Pacientes portadores de EA, de ambos os sexos, sem limitação de idade, refratários ao tratamento padrão (AINES, MTX ou placebo).
3. Desfecho BASDAI 50 nas semanas 12 a 24.
4. Tipo de estudo: Metanálises, revisões sistemáticas, ECR, totalmente disponíveis (estudos com apenas resumos disponíveis foram excluídos).

Critérios de exclusão:

1. Estudos na língua chinesa.
2. Doses fora do padrão aprovado em bula pela Anvisa.

Extração de dados e avaliação da qualidade da evidência

Para a extração de dados, foi utilizado formulário padronizado (tabela 1). Os dados foram extraídos pelo autor e revisados por um par antes de sua inclusão. As divergências foram solucionadas por consenso.

A qualidade da evidência entre os estudos incluídos na comparação foram avaliados pelo método de avaliação do risco de viés com critérios da Colaboração Cochrane (apêndice D). A recomendação atual é o uso de uma ferramenta em que se utiliza avaliação baseada em domínios, na qual uma avaliação crítica é feita de forma separada para diferentes aspectos do risco de viés dos ECR. É composta de duas partes, em que estão contidos sete domínios, denominados: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho

seletivo e outras fontes de vieses. A primeira parte refere-se à descrição do que foi relatado no estudo. A segunda parte é o julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados (baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto) (21).

Metanálise: Comparação Mista de Tratamento (MTC)

Métodos tradicionais de metanálise necessitam reunir estudos com a mesma intervenção e os mesmos comparadores, para obter uma estimativa global do efeito relativo (*odds ratio*, risco relativo) e uma estimativa correspondente de incerteza, permitindo realizar comparações diretas de efetividade.

Contudo, dada a dificuldade de evidências, nem sempre disponíveis para este tipo de estudo, utilizam-se métodos que permitem a comparação indireta de ensaios através de um comparador em comum. A comparação indireta utiliza-se dos efeitos relativos de dois tratamentos em relação ao mesmo comparador. Assim, utilizam-se os ECR que comparam cada intervenção (biológicos) com o tratamento padrão (anti-inflamatórios) ou placebo. A informação de cada tecnologia em cada estudo (braço do estudo) é analisada separadamente.

Para esta análise, examinamos a eficácia relativa de cada tratamento individual usando o método MTC, *Mixed Treatment Comparison*, que permite combinar evidências diretas e indiretas para realização de comparações de tratamentos (22), como esquematizado Figura 1.

Padrões de rede que os métodos de comparação indireta podem processar				
Nome do padrão	Padrão de rede	Métodos de comparação indireta		
		ITC	Metanálise de rede	MTC
Estrela simples		Sim	Não	Sim
Estrela		Não	Não	Sim
Escada		Sim	Não	Sim
Ciclo fechado		Não	Sim	Sim
Rede com pelo menos um ciclo		Sim	Sim	Sim

Figura 1: Métodos de comparação indireta.

Fonte: Adaptado de Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. CADTH. 2009.

O método MTC consiste em uma abordagem Bayesiana; ou seja, trabalha com distribuições de probabilidade a priori para obtenção da distribuição posteriori, como um processo de diminuição de incerteza sobre o desconhecido, que se baseia em dados estatísticos e em evidências prévias, e na probabilidade para as estimativas dos intervalos de credibilidade (23).

O Intervalo de Probabilidade a Posteriori ou Intervalo de Credibilidade (IC) estima a probabilidade do verdadeiro valor do parâmetro estar contido neste intervalo (23). O IC 95% contém o verdadeiro valor da OR com 95% de probabilidade. A metanálise indireta da redução de BASDAI 50 foi realizada por meio do software R MTC Jags versão 1.0, disponível em http://www.epiclin.org/r_mtc_jags.html (22), que é uma interface gráfica (livre) desenvolvida em R para os modelos desenvolvidos por Lu e Ades (24), sendo analisados dados de diferença da média $\pm$ SD, obtendo-se as relações indiretas entre os tratamentos. Essa ferramenta permite analisar os estudos clínicos e comparar desfechos através de MTC. Desta forma, viabiliza a utilização de técnicas de comparação indireta entre múltiplas tecnologias de saúde (22).

Estimou-se densidades a posteriori para todos os parâmetros desconhecidos, usando MCMC (Cadeia de Markov de Monte Carlo) para cada modelo em WinBUGS (25). Cada desfecho foi analisado usando modelos de efeitos aleatórios. Todos os modelos MTC utilizam o OR como medida do efeito relativo do tratamento.

Dado que todas as tecnologias são comparadas ao mesmo tempo, é possível ordenar as tecnologias de acordo com a probabilidade de cada uma ser a melhor escolha.

Resultados

Revisão da literatura

A busca retornou 256 artigos possíveis (199 artigos no MEDLINE, 15 na base Lilacs, 42 na Cochrane) que avaliaram o tratamento da EA com os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe (período de pesquisa: toda a base até 05.2014). Ao todo, foram incluídos na metanálise 6 estudos identificados por nossa pesquisa que preencheram os critérios de inclusão.

As principais características dos ensaios, ou seja, o número de pacientes, os braços de tratamento, são apresentadas na tabela seguinte:

<i>id trabalho</i>	<i>intervenção (biológico)</i>	<i>n intervenção</i>	<i>n controle</i>	<i>n semanas (BASDAI 50)</i>	<i>n resposta intervenção</i>	<i>n resposta controle</i>
Braun 2002 (26)	infliximabe	34	35	12	18	3
Dougados 2011 (27)	etanercepte	39	43	12	18	10
Inman 2008 (28)	golimumabe	138	78	12	61	12
Inman 2008 (28)	golimumabe	138	78	24	66	11
Mulleman 2011 (14)	infliximabe	12	14	18	7	8
van der Heijde 2005 (29)	infliximabe	201	78	24	101	8
van der Heijde 2006 (30)	adalimumabe	208	107	12	94	17
van der Heijde 2006 (30)	adalimumabe	208	107	24	88	16

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na análise.

O número de pacientes tratados com a intervenção variou muito entre os artigos. O menor estudo, Mulleman 2011 (14), incluiu no braço da intervenção (infliximabe) 12 pacientes, e o maior estudo, van der Heijde 2006 (30), incluiu 208 pacientes para adalimumabe.

A maioria dos estudos relatou resposta do BASDAI 50 na semana 12, 4 estudos (26)(27)(28)(30), 3 estudos na semana 24 (28)(29)(30) e 1 estudo na semana 18 (14). Deve-se observar que destes estudos, 2 realizaram análise em mais de uma semana simultaneamente (28)(30).

A maioria dos estudos comparou o medicamento biológico com placebo: dois com infliximabe, ambos na semana 12 (26)(29); um com adalimumabe, semanas 12 e 24 (30); um com etanercepte, semana 12 (27); um com golimumabe, semanas 12 e 24 (28). Um estudo comparou infliximabe com metotrexato, semana 18 (14) , conforme rede de comparações diretas e indiretas apresentadas na figura 2.

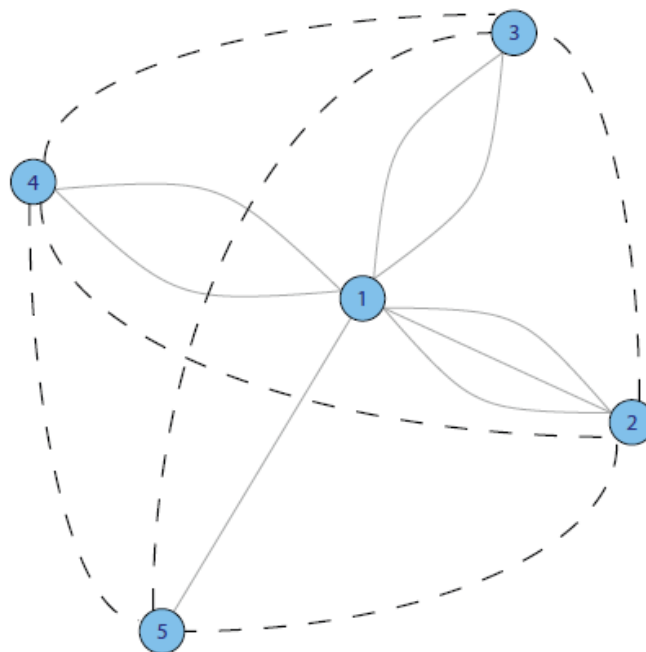


Figura 2: Rede de evidências das comparações diretas e indiretas realizadas na metanálise, através do método MTC (1 - placebo; 2 – infliximabe; 3 – golimumabe; 4 – adalimumabe; 5 – etanercepte).

— comparações diretas

----- comparações indiretas

Comparação mista dos tratamentos

Eficácia

Não foi possível estabelecer a comparação pelas semanas individualmente, dado a insuficiência de dados. Para que os dados pudessem convergir foi necessário incluir na mesma análise todos os 6 estudos selecionados com desfechos nas semanas 12, 18 e 24 do BASDAI 50 (apêndices G e H).

Do total de 1.518 pacientes, foram incluídos na análise dados de 682 pacientes para resposta BASDAI 50 na semana 12, 26 pacientes para a semana 18 e 810 para a resposta BASDAI 50 na semana 24. Destes, 978 pacientes correspondem ao braço intervenção e 540 no braço controle (526 placebo e 14 metotrexato).

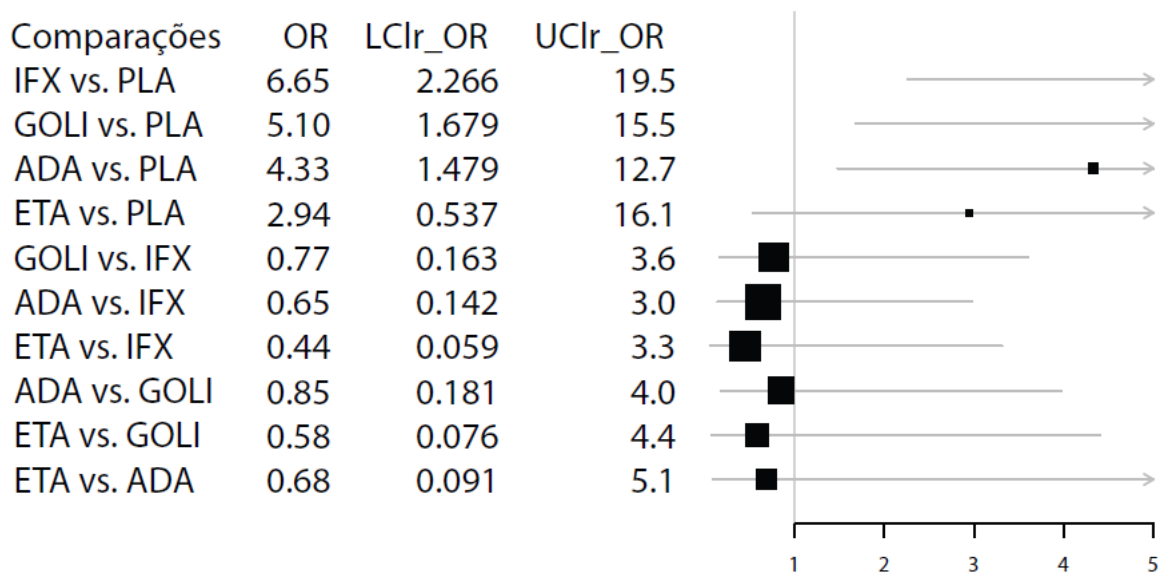
Na comparação realizada, o infliximabe demonstrou teoricamente melhor desempenho que os demais medicamentos, seguido do golimumabe, adalimumabe e etanercepte, conforme ranqueamento apresentado na tabela 2:

Medicamento Biológico	Média Log OR (%)	Ranqueamento
Infliximabe	56,34	1º
Golimumabe	20,50	2º
Adalimumabe	14,09	3º
Etanercepte	9,07	4º

Tabela 2: Desempenho dos tratamentos nas simulações realizadas. Apresenta a média do Log *odds ratio* (OR) em percentual (%) para resultado de desempenho. Indica em quanto (%) a intervenção apresentou melhor resultado em relação ao tratamento de referência (placebo ou MTX).

Todos os medicamentos analisados, exceto o etanercepte¹, foram superiores ao placebo em relação ao índice BASDAI 50 de resposta. Os resultados são apresentados na Figura 3. O infliximabe apresentou o maior OR em comparação com o placebo, OR 6,65 (IC 2,266 - 19,5), seguido do golimumabe OR 5,10 (IC 1,679 – 15,5), adalimumabe OR 4,33 (IC 1,479 – 12,7), e etanercepte OR 2,94 (IC 0,537 – 16,1).

Os resultados da comparação pareada não apresentaram diferenças significativas entre a eficácia dos medicamentos biológicos, e entre si, em termos de resposta do BASDAI 50 na semana 12 a 24 (Figura 3).



¹ Que não apresentou diferença significativa (OR 2,94 IC 0,537-16,1), visto que o limite inferior do intervalo de credibilidade foi menor que 1).

Figura 3: Resultados de eficácia da comparação mista de tratamento dos medicamentos biológicos contra o placebo ou MTX e entre eles no desfecho BASDAI 50 nas semanas 12 a 24 (avaliadas em conjunto). A figura apresenta *odds ratio* (OR) pareado entre os tratamentos. Se a estimativa do ponto é maior do que 1, então o tratamento biológico é mais eficaz em comparação com o comparador (placebo ou biológicos ou metotrexato). Apresenta ainda o Log OR de cada comparação, média e desvio padrão respectivamente. Intervalos de credibilidade fornecem informações sobre se a diferença entre os tratamentos é significativa. Se o IC contém o valor 1, a diferença não é significativa.

Discussão

A introdução no mercado de novas tecnologias e a crescente demanda destes produtos na saúde, impõe a necessidade de critérios de avaliação para incorporação das mesmas nos serviços de saúde, especialmente ao SUS. Elevadas somas de dinheiro são gastas no atendimento aos problemas de saúde pela população. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o gasto total em saúde do Brasil (público e privado) foi estimado em 8,8% do PIB, no ano de 2009 (31). Também, são crescentes os gastos com saúde no Brasil e no mundo. E supera a inflação e o PIB, consumindo faixas crescentes da renda e das receitas públicas. No Brasil o gasto per capita com saúde passou de USD 473 em 1996 para 765 em 2006 (32).

A ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde) é a forma racional de avaliação de tecnologias para que os gestores possam subsidiar suas tomadas de decisões no processo de incorporação ou desincorporação das mesmas. De acordo com Goodman, ATS é “um campo multidisciplinar de análise de políticas, que estuda as implicações clínicas, sociais, éticas e econômicas do desenvolvimento, difusão e uso da tecnologia em saúde”. Compreende-se como tecnologias, aquelas utilizadas na assistência para os cuidados em saúde prestados à população: medicamentos, equipamentos, procedimentos técnicos, serviços de saúde, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte, programas e protocolos^a. Avanços na área podem ser percebidos no Brasil, através da criação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) pelo MS, e a promulgação da Lei 12.401/2011, que regulamenta a incorporação de novas tecnologias no âmbito do SUS.

Este trabalho, vem ao encontro destas determinações de contribuição para a consolidação dos princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde – SUS, uma vez que o trabalho está de acordo com as prioridades e necessidades das Pesquisas Estratégicas para o Sistema Único de Saúde – PESS e contribui para a consolidação dos princípios doutrinários (equidade, universalidade e da integralidade) do SUS, na medida em que propõe a racionalidade para o processo de incorporação ou desincorporação e desta forma possibilita ampliar o acesso aos pacientes que de fato necessitam do referido tratamento, dado a economicidade gerada. Os medicamentos biológicos são tecnologias recentes no país, e com elevado custo financeiro envolvido.

Assim, o acesso a estes medicamentos sem a disponibilização pelo SUS, os tornariam de limitado acesso aos pacientes que disponham dos recursos necessários para seu diagnóstico, acompanhamento e tratamento. Portanto, apresenta importante relevância social, e na medida em que permite a evitar o avanço da doença e impor limitações a uma parcela economicamente ativa da população, bem como redução de gastos pelo sistema, apresenta também relevância econômica.

Apresenta consonância com os eixos condutores da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, com avanços no conhecimento gerado a partir da aplicação de recente ferramenta de avaliação de tecnologia por comparação indireta e comparação de efetividade destes produtos.

Desta forma, tem-se um importante instrumento para a tomada de decisões na incorporação ou desincorporação destas tecnologias no âmbito do SUS.

Neste trabalho, as eficácias dos medicamentos biológicos para a EA foram comparadas ao placebo ou MTX e entre si. Usamos comparação mista de tratamento que, em contraste com os métodos tradicionais, permite a comparação pareada dos tratamentos com diferentes comparadores. Nossa comparação resultou em gráfico em forma de estrela (figura 2), e, portanto, o único método de comparação indireta possível é o MTC, conforme os métodos de comparação indireta (figura 1). Isso foi necessário visto que os estudos dos medicamentos biológicos em sua maioria realizaram a comparação com placebo, exceto o que comparou com MTX, além disso, não foi localizada nenhuma comparação cabeça-a-cabeça para os medicamentos biológicos na nossa revisão.

Nosso estudo, envolveu na totalidade 1.518 pacientes com EA, demonstrou teoricamente melhor desempenho na comparação do infliximabe, após realização das simulações, seguido do golimumabe, adalimumabe e etanercepte. Contudo, não podemos afirmar a superioridade de nenhum tratamento em relação ao outro, visto que não houve diferença significativa da eficácia (Log OR média menor que 1). Pode-se afirmar, contudo, a superioridade dos medicamentos em relação ao placebo e ao MTX, exceto para o etanercepte que apresentou OR 2,94 (IC 0,537 – 16,1). Os motivos que levaram a esse resultado para o etanercepte podem estar relacionados com o baixo número de publicações encontradas com esta metodologia, no qual apenas 1 estudo com 82 pacientes foi incluído (27).

Algumas limitações do nosso estudo se deve ao baixo número de ECR localizados ou disponíveis acerca do tema. Para que a análise fosse possível, nós agrupamos as evidências de estudos com pacientes nas semanas 12 a 24 em uma única análise.

Separando os estudos nos tempos, não conseguiríamos realizar a comparação, visto que os dados não convergiam.

Conclusão

Nosso estudo, de acordo com os resultados da comparação indireta, não foi conclusivo em demonstrar a superioridade de eficácia de nenhum tratamento biológico na avaliação pareada. O ranqueamento mostrou que o Infliximabe apresentou maior probabilidade de sucesso nas simulações. O resultado sugere que são necessários mais estudos, para que se comprove, de fato, a superioridade dos medicamentos biológicos no tratamento da EA.

Dada a incerteza de superioridade de eficácia entre os medicamentos biológicos, sugere-se que o escalonamento de utilização dos mesmos seja realizado em função do menor custo, da comodidade posológica e da possibilidade de eventos adversos. Conforme os preços destes medicamentos, informados no Banco de Preços em Saúde (BPS), e considerando o valor do tratamento anual de cada um deles (apêndice I) em acordo com a posologia padrão para EA (apêndice A), tem-se de forma crescente: R\$ 45.448,80 (etanercepte), R\$ 46.601,76 (golimumabe), R\$ 48.297,72 (adalimumabe), R\$ 48.335,76 (infliximabe).

O infliximabe é o único dentre os biológicos estudados que necessita de infusão em ambiente hospitalar e, portanto, com riscos e custos adicionais a seu uso, propõe-se que seja utilizado em pacientes mais graves, ou em casos de falha com outro medicamento biológico. A primeira linha de tratamento continua sendo os demais tratamentos não biológicos. O método de comparações indiretas pode ser utilizado para tomada de decisão de incorporação e elaboração de protocolos clínicos.

Referências

1. Elena Schiotis R, Ramos Niembro F, Burgos-Vargas R, Collantes-Estévez E. Panorama de la clasificación y la susceptibilidad genética de las espondiloartritis. *Reumatol Clínica*. 2008 Nov 30;4(Extra.4):8–16.
2. Abalos-Medina GM, Ruiz-Villaverde G, Sanchez-Cano D. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*. Rev Esp ISSN. 2010;211:139X.
3. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2014 Apr 1;53(4):650–7.
4. Cury S, Ferraz M, Sato E, Atra E. Qualidade de vida e espondilite anquilosante: estudo-piloto. *Rev Bras Reumatol*. 1995;(35):77–87.
5. Shinjo SK, Gonçalves R, Gonçalves CR. Medidas de avaliação clínica em pacientes com espondilite anquilosante: revisão da literatura. *Rev Bras Reum*. 2006;46(5):340–6.
6. Gallinaro AL, Ventura C, Barros PDS, Gonçalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(5):581–9.
7. Van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. *Rheum Clin North Am*. 1998;24:663–915.
8. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):560–5.
9. Yu DT. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate. 2014;
10. ABBVIE Farmacêutica Ltda. Bula Adalimumabe [Internet]. 2014. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp
11. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Bula Etanercepte [Internet]. 2014. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp
12. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula Golimumabe [Internet]. 2014. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp
13. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula Infliximabe [Internet]. 2014. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#
14. Mulleman D, Lauféron F, Wendling D, Ternant D, Ducourau E, Paintaud G, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R82.

15. Lages J. Adaptação transcultural e validação do «Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index»-Versão Portuguesa. 2011 [cited 2014 Oct 4]; Available from: <http://repositorio-cientifico.uatlantica.pt/jspui/handle/10884/120>
16. Cusmanich KG. Validação para a língua portuguesa dos instrumentos de avaliação de índice funcional e índice de atividade da doença em pacientes com Espondilite Anquilosante [Dissertação de Mestrado]. [São Paulo]: Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo; 2006.
17. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC da S, Carvalho MAP, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica Diagnóstico e Tratamento—Primeira Revisão. *Rev Bras Reum.* 2007;47(4):233–42.
18. Huang F, Zhang L, Zhang J, Zhang F, Liang D, Deng X, et al. [A short-term efficacy and safety study of infliximab in active ankylosing spondylitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2006 Feb;45(2):122–6.
19. Huang F, Zhang J, Huang J, Wu D, Li Z, Chen S, et al. [A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III clinical study of etanercept in treatment of ankylosing spondylitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2010 Sep;49(9):741–5.
20. Huang F, Zhang J, Zheng Y, Xu J, Li X, Wu H, et al. [A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of etanercept treatment of Chinese patients with active ankylosing spondylitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2011 Dec;50(12):1043–7.
21. De Carvalhol APV, Silvall V, Grandell AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. 2013 [cited 2014 Oct 4]; Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>
22. Correia MG. Desenvolvimento de interfaces gráficas para estatística Bayesiana aplicada à comparação mista de tratamentos. [Mestrado em Ciências Computacionais]. [Rio de Janeiro]: Instituto de Matemática e Estatística Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2013.
23. Mancuso ACB. Métodos Bayesianos em metanálise [Internet] [Trabalho de conclusão de graduação]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Matemática. Departamento de Estatística. Curso de Estatística: Bacharelado; 2010. Available from: <http://hdl.handle.net/10183/29108>
24. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004 Oct 30;23(20):3105–24.
25. Plummer MJ. A program for analysis of Bayesian graphical models using Gibbs sampling. Viena. [Internet]. Viena: Distributed Statistical Computing; 2003. Available from: <http://mcmc-jags.sourceforge.net>

26. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1187–93.
27. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011 May 1;70(5):799–804.
28. Inman RD, Davis JC, Heijde DVD, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402–12.
29. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):582–91.
30. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136–46.

Apêndice A: Características dos medicamentos biológicos para tratamento da Espondilite Anquilosante

MEDICAMENTO	CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*	POSOLOGIA EA*	INDICAÇÃO*
Adalimumabe (10)	Anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. Liga-se especificamente ao TNF, neutralizando sua função biológica através do bloqueio de sua interação com os receptores de superfície de TNF presentes na superfície celular.	Via subcutânea 40 mg de solução injetável, administrados em dose única, a cada 14 dias.	Tratamento da EA ativa em pacientes que responderam inadequadamente à terapia convencional, Artrite Reumatóide, Artrite Idiopática Juvenil poliarticular, Artrite Psoriásica, psoríase em placa, Doença de Crohn.
Etanercepte (11)	Proteína recombinante derivada do DNA recombinante em um sistema mamífero. Liga-se às moléculas TNF alfa e linfotoxina-alfa inibindo a ligação do TNF aos receptores de TNF na superfície celular, tornando-o biologicamente inativo e impedindo as respostas celulares mediadas pelo mesmo.	Via subcutânea 50mg semanalmente ou 25mg administrada duas vezes por semana, por tempo indeterminado.	Redução dos sinais e sintomas em pacientes com EA ativa, Artrite Reumatóide, Artrite Idiopática Juvenil, Artrite Psoriásica, psoríase em placa.
Golimumabe (12)	Anticorpo monoclonal humano IgG1 kappa produzido por uma linhagem celular de hibridoma murino com tecnologia de DNA recombinante.	Via subcutânea 50 mg é administrado uma vez ao mês.	Tratamento da EA ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional for inadequada, Artrite Psoriásica, Artrite Reumatóide.
Infliximabe (13)	Anticorpo monoclonal quimérico humano-murino inibidor de TNF alfa.	Infusão intravenosa 5 mg/kg administrado nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, em intervalos de 6 a 8 semanas.	Redução dos sinais e sintomas e melhora da função física em pacientes com EA ativa, Artrite Psoriásica, Artrite Reumatóide, Doença de Crohn, Psoríase.

*Bulário eletrônico da ANVISA (www.anvisa.gov.br)

Anexo 1: Formulário BASDAI validado para o português

TABELA 2
BASDAI, VALIDADO PARA O PORTUGUÊS

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada				
1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?				
0		10 cm		
Nenhum		Intenso		
2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?				
0		10 cm		
Nenhum		Intenso		
3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?				
0		10 cm		
Nenhum		Intenso		
4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?				
0		10 cm		
Nenhum		Intenso		
5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?				
0		10 cm		
Nenhum		Intenso		
6. Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?				
0	30 min	1h	1h30	2h
BASDAI: soma dos valores das questões 1, 2, 3, 4 e a média dos valores da 5 e 6, dividindo este total por 5.				

Fonte: Cusmanich KG (16).

Apêndice B: Estratégia de busca

<i>BASE</i>	<i>ESTRATÉGIA DE BUSCA</i>
Medline PubMed	(((((spondylitis, ankylosing) and (antibodies, monoclonal, murine derived OR antibodies, monoclonal OR antibodies, monoclonal, humanized OR tumor necrosis factor-alpha[mesh terms])) OR (infliximab OR adalimumab OR golimumab OR etanercept)) and basdai NOT animals)) AND (((("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] and ("Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR "infliximab" [Supplementary Concept] OR "adalimumab" [Supplementary Concept] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "TNFR-Fc fusion protein" [Supplementary Concept] OR infliximab OR adalimumab OR golimumab OR etanercept)) and basdai) NOT (animals [Mesh] NOT humans [Mesh]))
Cochrane	"ankylosing spondylitis and (infliximab or adalimumab or etanercept or golimumab) and basdai"
Lilacs	"espondilite anquilosante" and ("anticorpos monoclonais" or "anticorpos monoclonais humanizados" or "anticorpos monoclonais murinos" or "fator de necrose tumoral alfa") [descriptor de assunto]

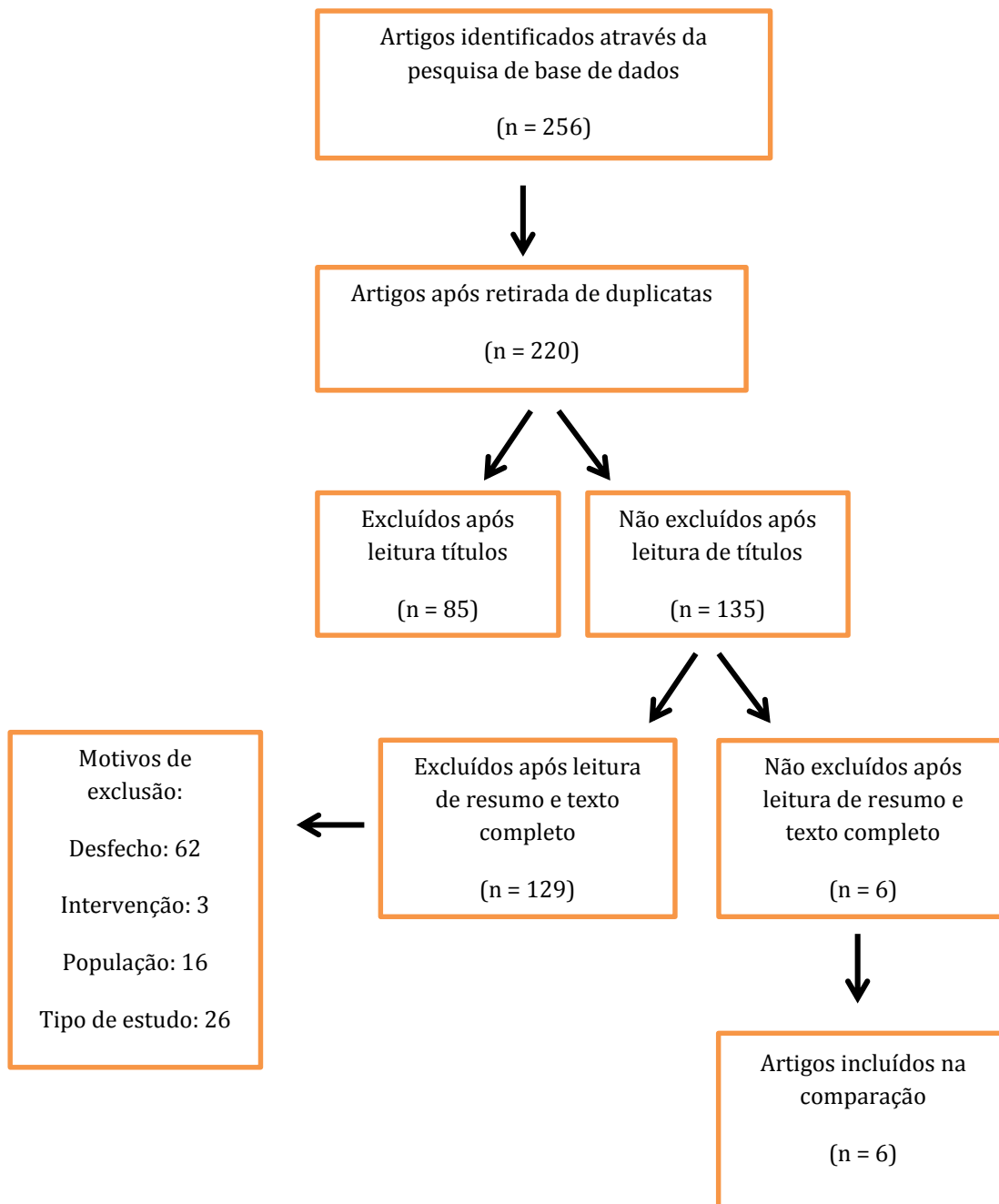
Apêndice C: Termos da pesquisa - PICO

População	Pacientes com Espondilite Anquilosante refratários ao tratamento padrão, sem limitação de idade.
Intervenção	Medicamentos biológicos anti-TNF (Adalimumabe, Etanercepte, Golimumabe e Infliximabe).
Comparador	Tratamento padrão (AINES, MTX ou placebo).
Desfecho	BASDAI 50.
Tipo de Estudo	Revisões sistemáticas, ECR.

Apêndice D: Avaliação da Qualidade Colaboração Cochrane

		Risco de viés da Cochrane					
Tipo de Viés		Estudo					
		Braun 2002	Dougados 2011	Inman 2008	Mulleman 2011	van der Heijde 2005	van der Heijde 2006
Viés de seleção	Geração da sequência aleatória	Baixo risco de viés	Incerto	Alto risco de viés	Incerto	Incerto	Incerto
	Ocultação de alocação	Baixo risco de viés	Incerto	Baixo risco de viés	Incerto	Incerto	Incerto
Viés de performance	Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo risco
Viés de detecção	Cegamento de avaliadores de desfecho	Baixo risco de viés	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Viés de atrito	Desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Baixo risco
Viés de relato	Relato de desfecho seletivo	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Outros vieses	Outras fontes de viés	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto

Apêndice E: Flowchart de seleção de artigos



Apêndice F: Motivos de exclusão após leitura de resumos ou textos completos

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
1	Abalos-Medina 2010	21075489	[Functional level and quality of life in ankylosing spondylitis, pilot study after 16 weeks TNF blocker treatment].	Estudo piloto com 13 pacientes com mais de 65 anos. Uso de IFX e ADA. Não informa quantidade de pacientes por medicamento.	Tipo estudo
2	Arends 2011	21689401	Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study	Estudo de Coorte. IFX, ETA, ADA sem comparador.	Tipo estudo
3	Armstrong 2013	23580355	Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: a NICE single technology appraisal.	Usou dados de estudo já incluído (van der 2006) , e excluídos (Brandt 2003, van der 2009, Gorman 2002, Calin 2006, Davis 2003, van der 2006) e não localizado (Maksynowych 2005).	Outros
4	Aydin 2010	20863448	Active disease requiring TNF-alpha-antagonist therapy can be well discriminated with different ASDAS sets: a prospective, follow-up of disease activity assessment in ankylosing spondylitis.	Não BASDAI 50. Compara ASDAS com BASDAI puro.	Desfecho
5	Baraliakos 2005	16342093	Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data.	Avaliação a partir de 54 semanas. Análise de 2 anos. Mesmos pacientes de Brandt 2003.	Desfecho
6	Baraliakos 2005	15899030	Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab.	Avaliação de resposta após suspensão de tratamento após 3 anos com IFX.	Desfecho
7	Baraliakos 2007	17299842	Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis.	Avaliação de resposta após suspensão de tratamento após 3 anos c IFX e readministração.	Desfecho

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
8	Baraliakos 2011	21672969	Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome.	Extensão de ECR. Dados semana 12 - Braum 2002 (dados já incluídos).	Desfecho
9	Baraliakos 2012	22427410	Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis.	Não apresenta resultados de BASDAI 50. Revisão sistemática.	Desfecho
10	Baraliakos 2013	23786760	Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years.	Avaliação de 7 anos. Mesmos pacientes Brandt 2003.	Desfecho
11	Barkham 2005	16105913	The unmet need for anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis.	Não apresenta dados BASDAI 50 (apenas BASDAI puro). Relação entre atividade da doença e qualidade de vida. Não realizou análise por medicamento.	Desfecho
12	Barkham 2009	19333933	Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis.	Não apresenta dados BASDAI 50 (apenas BASDAI). Pacientes HLA-B27 positive com ressonância magnética.	Desfecho
13	Berthelot 2007	17337351	25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy.	População com Espondiloartrite e Artrite Reumatóide. Não avaliou EA separadamente. Não BASDAI 50.	População
14	Berthelot 2008	18296097	High intraindividual week-to-week variability in BASDAI and BASFI values: are several evaluations needed before starting or stopping TNFalpha antagonist therapy for spondyloarthropathies?	População com Espondiloartropatia. Não avaliou EA separadamente. Não apresenta dados BASDAI50 (apenas BASDAI puro).	População

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
15	Berthelot 2010	20621538	Outcome and safety of TNF α antagonist therapy in 475 consecutive outpatients (with rheumatoid arthritis or spondyloarthropathies) treated by a single physician according to their eligibility for clinical trials.	População com Espondiloartrite e Artrite Reumatóide. Não avaliou EA separadamente.	População
16	Bes 2013	3143665	Monoclonal anti-TNF antibodies can elevate hemoglobin level in patients with ankylosing spondylitis.	Não avaliou BASDAI 50. Desfecho utilizado foram os níveis de hemoglobina 52 semanas e BASDAI puro.	Desfecho
17	Bisson-Vaivre, 2013	23021158	Efficacy of anti-TNF in patients with spondyloarthritis in absence of any imaging sign.	Avaliou pacientes com espondiloartrite com e sem imagem.	População
18	Bonel 2010	19329424	Short-term changes in magnetic resonance imaging and disease activity in response to infliximab.	População com Espondiloartropatia. Não avaliou EA separadamente.	População
19	Boonen 2006	16014677	Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis.	Estudo de custo utilidade com 2 ECR já avaliados (Braun 2002 - incluído e Brandt 2003 - excluído por falta de comparador).	Tipo estudo
20	Borrás-Blasco 2014	24359492	Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients.	Impacto economico ETA baixa dose (25mg/semana).	Tipo estudo
21	Botteman 2007	17545684	Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom.	Custo efetividade 2 estudos (van der heijde 2006 já incluído e Maksymowych 2005 -não localizado).	Tipo estudo
22	Brandt 2002	11824947	Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab.	População com Espondiloartrites indiferenciada. Não avaliou EA. IFX.	População
23	Brandt 2003	12794835	Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis.	ECR, ETA/PLA, sem comparador para período entre 12 a 24 semanas.	Desfecho

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
24	Brandt 2004	15044211	Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis.	Dados de artigos já avaliados (incluído - Braum 2002 e excluído - Brandt 2003).	Outros
25	Braun 2003	12905476	Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial.	Estudo aberto, observacional com mesmos pacientes de Braum 2002.	Tipo estudo
26	Braun 2003	12922952	International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis.	São recomendações para o tratamento . Não é estudo com pacientes.	Tipo estudo
27	Braun 2005	15757965	Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years.	Dados Braum 2002 - já incluído (ECR 12 semanas), e excluídos Braun 2003 e 2005 (extensão de 1 e 2 anos).	Outros
28	Braun 2005	5388511	Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis.	Extensão de ECR, avaliação desfecho BASDAI semana 102 (dados novos). Dados semana 12 - Braum 2002 (incluído).	Desfecho
29	Braun 2006	16096329	First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis	São recomendações para o tratamento . Não é estudo com pacientes.	Tipo estudo
30	Braun 2006	12922952	International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis.	São recomendações para o tratamento . Não é estudo com pacientes.	Tipo estudo
31	Braun 2008	17967831	Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response.	Análise de dados do estudo Braun 2002 (já incluídos), depois de 5anos.	Desfecho
32	Breban 2002	12422001	Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study.	Não avaliou desfecho BASDAI 50. Avaliação através do ASAS.	Desfecho

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
33	Bunchuk 2010	21341463	[The efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of an open-labeled multicenter study].	Estudo aberto IFX 54 semanas. Limitação da língua. Artigo em Russo.	Desfecho
34	Calim 2004	15345498	Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis.	Não desfecho BASDAI 50 (ASA 20, 50, 70% e BASDAI). ETA/PLA.	Desfecho
35	Callhoff 2014	24718959	Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis.	Cita BASDAI, mas não 50%. Metanálise de adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab or infliximab.	Desfecho
36	Capkin 2012	22253025	Anti-TNF- α therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up.	Compara BASDAI com risco cardiovascular. Não apresenta valores de BASDAI 50. Análise não estratificada por biológico (IFX, ADA, ETA).	Desfecho
37	Capkin 2014	24612551	Treatment of ankylosing spondylitis with TNF inhibitors does not have adverse effect on results of liver function tests: a longitudinal study.	Outros desfechos utilizados (proteína C reativa, taxa de sedimentação heritrocitária). Não BASDAI 50 (IFX, ADA, ETA).	Desfecho
38	Chen 2010	20008091	Human leukocyte antigen-G in ankylosing spondylitis and the response after tumour necrosis factor-alpha blocker therapy	Outros desfechos utilizados (antígeno leucocitário). Não apresenta valores de BASDAI 50.	Desfecho
39	Cherouvim 2004	17043505	Infliximab Therapy for Patients With Active and Refractory Spondyloarthropathies at the Dose of 3 mg/kg: A 20-Month Open Treatment.	Dose utilizada fora do padrão aprovado na ANVISA (IFX baixa dose 3 mg/kg).	Outros
40	Chou 2010	20683633	Better short-term clinical response to etanercept in Chinese than Caucasian patients with active ankylosing spondylitis.	Outros desfechos utilizados (ASA 20, 50, 70% e BASDAI). Não BASDAI 50.	Desfecho
41	Coates 2008	18403400	Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis.	Não BASDAI 50 por medicamento/semana.	Desfecho

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
42	Collantes-Estevez 2005	16118228	Effectiveness of reducing infliximab dose interval in non-responder patients with refractory spondyloarthropathies. An open extension of a multicentre study.	Extensão de estudo de 38 semanas (colantes 2003). Estudo de 38 a 62 semanas IFX.	Desfecho
43	Dadoun S 2011	22032646	Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients.	Revisão sistemática de espondiloartrite com avaliação de primeiro e segundo tratamento de TNF.	Desfecho
44	Dijkmans 2009	19411393	Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis.	Avaliação em 2 anos.	Desfecho
45	Dougados 2012	22653382	Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study.	Estudo de coorte. ETA sem comparador.	Tipo estudo
46	Ebner 2008	18712402	[Ankylosing spondylitis in Central and Eastern Europe. Cross-sectional study on treatment modalities, disease activity and quality of life].	Outros desechos para atividade da doença e qualidade de vida. Não avaliou BASDAI 50. Artigo em Germanico.	Desfecho
47	Fagerli 2012	22499062	Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria.	Apresenta desfecho BASDAI 50,de forma comparativa com ASDAS (não informa quais anti-TNF foram utilizados).	Desfecho
48	Freeston 2007	17350312	Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies.	Estudo de coorte EA, análise influencia HLA-B27. Não BASDAI50.	Tipo estudo
49	Gadsby 2007	17255137	Characteristics and treatment responses of patients satisfying the BSR guidelines for anti-TNF in ankylosing spondylitis.	Outros desfechos. Não BASDAI 50.	Desfecho
50	Genre 2014	24351434	Gelsolin levels are decreased in ankylosing spondylitis patients undergoing anti-TNF-alpha therapy.	Outros desfechos (Avaliar concentração sérica de gelsolin). Não BASDAI 50.	Desfecho

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
51	Gerard 2008	18848489	Six-month response to anti-TNF drugs in axial spondylarthropathy according to the fulfillment or not of New-York criteria for ankylosing spondylitis or French recommendations for anti-TNF use. A "real life" retrospective study on 175 patients.	População com Espondiloartrite. Não avaliou EA.	População
52	Glintborg 2010	20511613	Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry.	Base de dados que avalia antiTNF em conjunto (ADA, ETA, IFX). Não apresenta resultados de forma separada por medicamento.	Desfecho
53	Glintborg 2013	22941767	Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry.	Doses variadas de IFX. Não apresenta resultados por dose.	Desfecho
54	Gremese 2014	24407233	Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis.	Estudo de Espondiloartrite. Não apresenta resultado separado de EA por medicamento.	População
55	Haibel 2006	16447247	Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial.	Estudo de coorte.	Tipo estudo
56	Haibel 2008	18565245	Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 weeks in daily practice.	Estudo aberto com IFX (coorte).	Tipo estudo
57	Huang 2006	16624120	[A short-term efficacy and safety study of infliximab in active ankylosing spondylitis].	Limitação da língua (artigo disponível apenas em chines).	Outros
58	Huang 2010	21092442	[A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III clinical study of etanercept in treatment of ankylosing spondylitis].	Limitação da língua (artigo disponível apenas em chines).	Outros

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
59	Huang 2011	22333175	[A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of etanercept treatment of Chinese patients with active ankylosing spondylitis].	Limitação da língua (artigo disponível apenas em chines).	Outros
60	Inman 2010	20231198	A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis.	Dose utilizada fora do padrão aprovado na ANVISA (IFX baixa dose 3 mg/kg).	Outros
61	Jois 2006	16705043	Low-dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis--clinically- and cost-effective.	Dose utilizada fora do padrão aprovado na ANVISA (IFX baixa dose 3 mg/kg).	Outros
62	Karadaq 2012	21448640	Effect of anti-TNF treatment on sleep problems in ankylosing spondylitis.	Outros desfechos. Não BASDAI 50.	Desfecho
63	Karpitschka 2013	23494493	Assessment of therapeutic response in ankylosing spondylitis patients undergoing anti-tumour necrosis factor therapy by whole-body magnetic resonance imaging	Avaliação BASDAI nas semanas 26 e 52. Não BASDAI 50.	Desfecho
64	Keeling 2006	16463437	Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3 mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year followup.	Dose utilizada fora do padrão aprovado na ANVISA (IFX baixa dose 3 mg/kg).E78	Outros
65	Kneepkens 2013	24326011	Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up.	Estudo de coorte	Tipo estudo
66	Kneepkens 2014	24812290	Lower etanercept levels are associated with high disease activity in ankylosing spondylitis patients at 24 weeks of follow-up.	Avalia níveis de ETA. Não BASDAI 50.	Desfecho
67	Kobelt 2008	18189197	The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain. Comparison of clinical trial and clinical practice data.	Custo efetividade IFX.	Tipo estudo

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
68	Landewé 2014	24013647	Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study.	ECR Certolizumab pegol. Não avalia biológicos definidos.	Intervenção
69	Lange 2000	11147993	Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis.	Avalia níveis de IGF-1 e TNF-alpha (não disponível).	Desfecho
70	Lee 2008	17874173	Etanercept 25 mg/week is effective enough to maintain remission for ankylosing spondylitis among Korean patients.	ETA baixa dose 25mg/semana. Não BASDAI 50.	Outros
71	Lee 2010	20683738	Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis.	Avalia resposta com redução gradativa da dose de ETA comparando EA com AR.	Desfecho
72	Levalampi 2010	19820942	Infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in one rheumatological center: two years' drug survival.	Espondiloartrite e AR. Não avalia EA separado.	População
73	Lian 2012	21387110	Treatment efficacy of etanercept and MTX combination therapy for ankylosing spondylitis hip joint lesion in Chinese population.	Estudo coorte. Avalia eficácia de ETA + MTX, na EA. Acompanhamento por 12 meses. Avaliado BASDAI, BASFI, sem 3, 6 e 12. NÃO avalou BASDAI 50.	Tipo de Estudo
74	Liang 2008	18753057	[Clinical study of etanercept for treating ankylosing spondylitis].	Avalia outros desfechos no tratamento de 12 semanas (matrix metalloproteinase-3, proteína C reativa, BASAI e BASFI). Não avaliou BASDAI 50. Texto em chinês.	Desfecho
75	Lie 2011	21062852	Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register.	Análise de segundo anti-tnf. Resultados de Rudtwait 2009 já avaliado.	Desfecho

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
76	Lin 2011	20012866	Multicenter validation of the value of BASFI and BASDAI in Chinese ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy patients.	EA e Espondiloartite indiferenciada, ETA e IFX. Avaliação semana 6. Não avalia BASDAI 50.	Desfecho
77	Machado 2012	22915615	MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor.	Não avalia BASDAI 50 por medicamento/semana.	Desfecho
78	Madsen 2010	20306214	Reproducibility of the Bath Ankylosing Spondylitis Indices of disease activity (BASDAI), functional status (BASFI) and overall well-being (BAS-G) in anti-tumour necrosis factor-treated spondyloarthropathy patients.	Avalia outros desfechos (BASDAI, BASFI, BAS-G). Não avalia BASDAI 50.	Desfecho
79	Maksymowych 2002	12022358	Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety	Dose utilizada fora do padrão aprovado na ANVISA (IFX baixa dose 3 mg/kg).	Outros
80	Maksymowych 2008	18785308	Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis.	ADA comparado com biomarcadores. Não avalia BASDAI 50.	Desfecho
81	Mandl 2002	12572316	Anti-TNF-alpha treatment--an effective complement in spondyloarthropathy].	Dose utilizada fora do padrão aprovado na ANVISA (IFX baixa dose 3 mg/kg).	Outros
82	Martindale 2010	19821259	Outcome of active disease in ankylosing spondylitis: a prospective study	Estudo de coorte EA. Não avalia BASDAI 50. (não disponível).	Tipo estudo
83	Marzo-Ortega 2001	1592375	Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study.	Espondiloartrite. Não avalia EA. ETA	População
84	Marzo-Ortega 2005	15829577	Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study.	(IFX + MTX) e MTX. Semana 0, 4, 10, 30. Não avaliou BASDAI 50.	Desfecho

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
85	Mathieu, 2010	20022785	Effects of 14 weeks of TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis.	EA medida de colesterol (IFX, ETA, ADA). Não avalia BASDAI 50.	Desfecho
86	McLeod 2007	17651658	Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation.	Avaliação econômica. Não cita os artigos da revisão sistemática.	Tipo estudo
87	Meric 2011	21743380	Therapeutic drug monitoring of infliximab in spondyloarthritis: an observational open-label study.	IFX, espondiloartrite. Não avalia EA, ou BASDAI 50.	População
88	Mörck 2013	24089587	Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: a two-year pilot study.	Estudo de coorte. IFX 5 mg/kg + baixa dose de MTX. Após 56 semanas redução para 3mg/kg a cada 8 semanas.	Tipo estudo
89	Navarro-Compan 2011	21373780	Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease.	EA, Eta inicialmente dose padrão, com posterior redução (doses variadas). Avaliou efetividade da baixa dose. Não avaliou BASDAI 50.	Desfecho
90	Navarro-Sarabia 2011	21700683	High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study).	Estudo de coorte.	Tipo estudo
91	Nikas 2005	15564309	Infliximab treatment in ankylosing spondylitis: an observational study.	Resultado de 1 e 2 anos. IFX.	Desfecho
92	Ozdogan 2007	17387033	Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis.	Avaliação hematológica e citocinas. Não avalia BASDAI 50.	Desfecho
93	Paccou 2011	21131271	Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies.	IFX, ADA, ETA - Espondiloartrite. Avaliação no primeiro, segundo e terceiro anti-TNF. Não avalia EA separado.	População
94	Paccou 2012	22707611	Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor- α inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice.	Estudo retrospectivo 2001 a 2010. Tratamento com ajustes de doses (IFX, ADA, e ETA. Não avalia BASDAI 50. Avalia prescrição de 1º, 2º e 3º anti-TNF.	Desfecho

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
95	Pan 2008	18953881	[Clinical evaluation and radiological observation of recombinant human tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein in treatment of active ankylosing spondylitis].	Tratamento com rh TNFR:Fc. Não avalia BASDAI 50. Em chinês.	Intervenção
96	Pavelka, 2009	20149312	Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA	Desfecho BASDAI. Não avalia BASDAI 50. Avalia descontinuação do tratamento.	Desfecho
97	Pedersen 2010	19740906	Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors.	Espondiloartrite. Não avalia EA separado. Validade ASDAS.	População
98	Pedersen 2011	21551511	ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF α inhibitors.	Espondiloartrite. Não avalia EA separado. Biológicos são analisados em conjunto.	População
99	Pham 2006	16464984	An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis.	Definição candidatos a tratamentos. Não se trata de estudo de eficácia.	Tipo estudo
100	Rejón 2004	15513681	Therapeutic efficacy and safety of multiple intravenous infusions of infliximab in refractory ankylosing spondylitis patients with axial involvement.	Variação de dose 3–5 mg/kg infliximab	Outros
101	Revicki 2008	18484692	Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS).	Dados van der Heijde 2006. Depois de 24 semanas, estudo aberto de 5 anos.	Desfecho
102	Rudwaleit 2004	15037444	Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis.	Dados Braum 2002 (incluído) e Brandt 2003 (excluído).	Outros

Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
103	Rudwaleit 2009	19273449	Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. (RHAPSODY)	Estudo de coorte. ADA.	Tipo estudo
104	Rudwaleit 2009	19254918	Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion.	Mesmos pacientes de Rhapsody (Rudtwailt 2009 - estudo de coorte). Análise por subgrupos - fusão espinhal.	Tipo estudo
105	Rudwaleit 2010	20230622	Effectiveness of adalimumab in treating patients with ankylosing spondylitis associated with enthesitis and peripheral arthritis.	Mesmos pacientes de Rudwaleit 2009 - estudo de coorte (análise por subgrupos - entesites).	Tipo estudo
106	Saeed 2012	21286722	Ankylosing spondylitis in Ireland: patient access and response to TNF- α blockers.	Avaliação em 4 semanas e 6 meses.	Desfecho
107	Senel 2011	21618077	The efficacy and safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy on hemodialysis	Espondiloartrite e Artrite reumatóide. Não avaliou EA isolado.	População
108	Sidiropoulos 2005	16095121	Low dose of infliximab is inadequate in most patients with spondylarthropathies.	Avaliação de baixa dose de IFX, com ajustes de dose.	Outros
109	Sieper 2012	22128084	Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis.	Dados de van der Heijde 2006 já incluídos. Após ECR 24 semanas, estudo aberto de 5 anos.	Desfecho
110	Sieper 2013	22772328	Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1).	Não EA. Espondiloartrite não axial radiográfica.	População
111	Son 2009	19029168	Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations.	Avaliação BASDAI modificado com estudos já avaliados (braun 2002 - incluído, Brandt 2003 - excluído coorte).	Desfecho

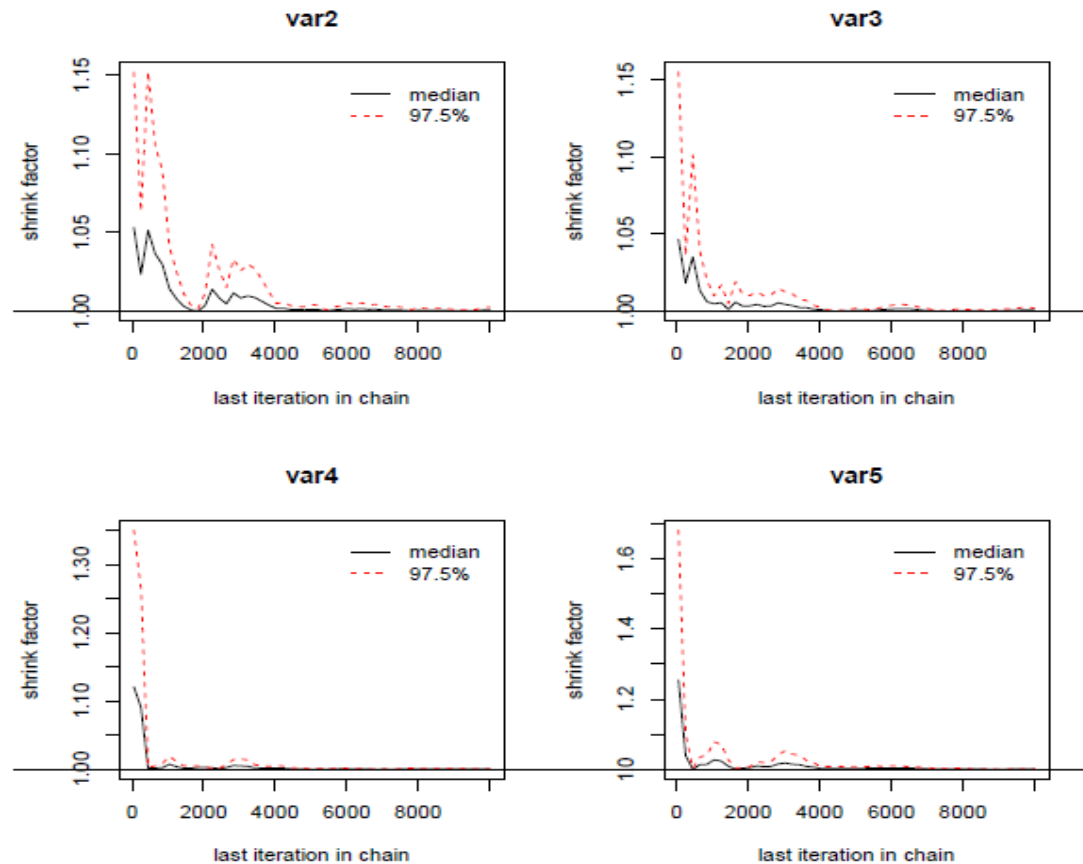
Continuação

	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
112	Son 2010	20190998	Anti-TNF-alpha therapy for ankylosing spondylitis.	Desfecho avaliado BASDAI. Não avaliou BASDAI 50 (ETA).	Desfecho
113	Son 2010	20461780	Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial	Avaliação do Rituximabe.	Intervenção
114	Song 2013	23172749	Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial.	Resultado semana 48 ETA. Dados de Song 2010 (espondiloartrite).	Desfecho
115	Stone 2001	11469469	Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis.	Não BASDAI 50	Desfecho
116	Temekonidis 2003	14644863	Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study.	Estudo aberto. Infliximab por 12 meses. BASDAI 50 semana 6 e 52.	Desfecho
117	Tenga 2011	20646950	A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs.	Dose utilizada fora do padrão aprovado na ANVISA (IFX baixa dose 3 mg/kg).	Outros
118	Tran-Duy 2011	21857027	A discrete event modelling framework for simulation of long-term outcomes of sequential treatment strategies for ankylosing spondylitis.	Estudo de custo efetividade.	Tipo estudo
119	Treitl, 2008	18061979	Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in patients treated for ankylosing spondylitis.	Não apresenta dados BASDAI 50	Desfecho
120	van der Heijde 2008	18056755	Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis.	Mesmos pacientes de van der Heijde 2006, já incluídos até 24 semanas.	Outros

Continuação

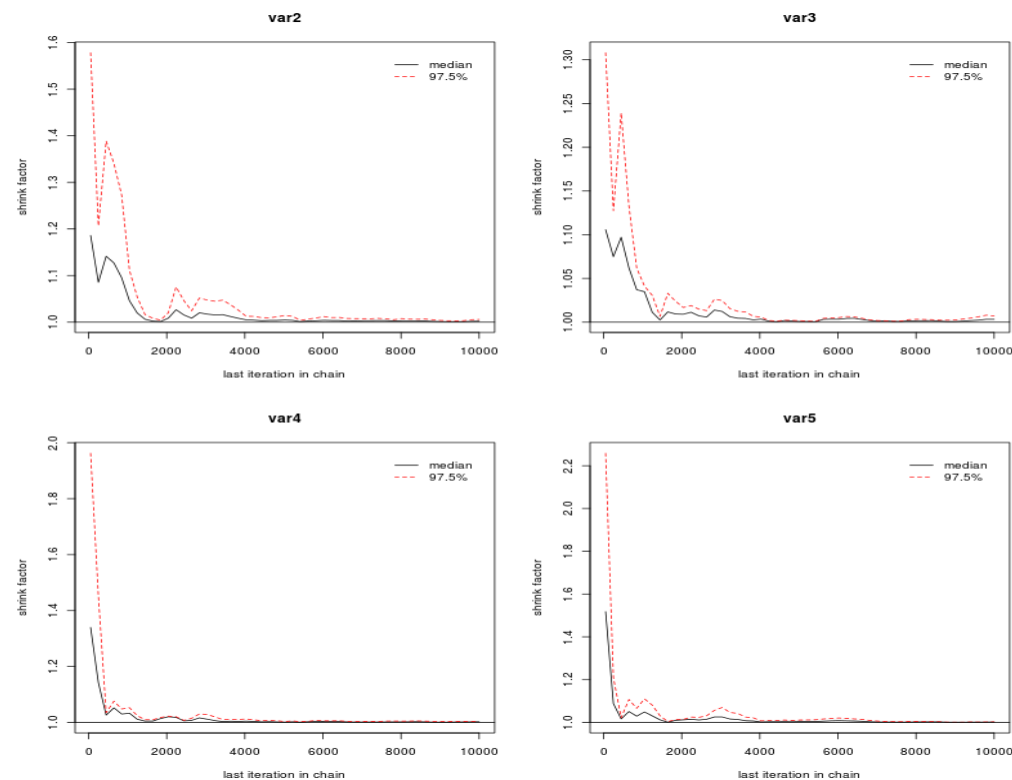
	Id trabalho	Nº PMID	Título	Motivo exclusão	
121	van der Heijde 2009	19686597	Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis.	Dados de van der Heijde 2006 já incluídos.	Outros
122	van der Heijde 2009	18701556	Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial.	Mesmos pacientes de van der Heijde 2006, já incluídos até 24 semanas. Davis 2007 não BASDAI 50.	Desfecho
123	Venetsanopoulou 2007	17357804	Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis.	Análise a partir de 1 ano. Dados de estudos já avaliados: Braum 2005, Brandt 2004 e Garrett (avaliou escala BASDAI) .	Desfecho
124	Viapiana 2014	24067888	Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment.	Estudo de coorte. Comparador neridronato - não aprovado pela ANVISA.	Tipo estudo
125	Vinagre 2007	17940497	[Flexibilization of infliximab dose interval in the treatment of ankylosing spondylitis].	Apliou intervalo entre infusões IFX. (min 7 - max 10 semanas de intervalo)	Desfecho
126	Visvanathan 2008	24067888	Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab.	Dados de van der Heijde 2005. já incluídos.	Outros
127	Wang 2014	24506823	Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: a meta-analysis.	Revisão sistemática. Incluídos heijde 2006 (já incluído), sieper (não EA), Heijde 2008 (mesmo van der 2006) e Huang 2013 (chines).	Outros
128	Weib 2014	24476416	Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in short- but not long-diseased patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers.	Dados de estudos já avaliados (excluídos - song 2011 (ETA em espondiloartrite axial) e Haibel 2008 (ADA)).	Outros
129	Woo 2007	17610317	Changes of clinical response and bone biochemical markers in patients with ankylosing spondylitis taking etanercept.	ETA 12 semanas. Não BASDAI 50.	Desfecho

Apêndice G: Método Gelman e Rubin do modelo MTC de efeitos aleatório para avaliação da convergência para a probabilidade absoluta do tratamento ter sucesso.



Para este modelo, foram consideradas 4 cadeias de Markov de Monte Carlo, com valores iniciais distintos. Foram realizadas 20 mil simulações e 500 amostras de adaptação.

Apêndice H: Método Gelman e Rubin do modelo MTC de efeitos aleatório para avaliação da convergência do cálculo do Log OR do tratamento ter sucesso.



Para este modelo, foram consideradas 4 cadeias de Markov de Monte Carlo, com valores iniciais distintos. Foram realizadas 20 mil simulações e 500 amostras de adaptação.

Apêndice I: Custo de tratamento anual por paciente e por faixa de peso, com cada medicamento biológico para o tratamento da EA, com base no Preço Máximo de Venda ao Governo.

PRINCÍPIO ATIVO	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA	PMGV* DA APRESENTAÇÃO	PMGV UNITÁRIO	CUSTO ANUAL POR PACIENTE			
					UNIDADES	70KG	UNIDADES	110 KG
ADALIMUMABE	40 mg sol inj c 2 seringas	40mg a cada 2 semanas	R\$ 4.024,81	R\$ 2.012,41	24	R\$ 48.297,72	24	R\$ 48.297,72
ETANECERPTE**	50 mg sol inj c 2 seringas preenchidas	50mg/semana	R\$ 1.893,70	R\$ 946,85	48	R\$ 45.448,80	48	R\$ 45.448,80
GOLIMUMABE	50 mg sol inj c 1 seringas preenchidas	50mg/mês (< 100kg); 100mg/mês (> 100 kg)	R\$ 1.941,74	R\$ 1.941,74	12	R\$ 23.300,88	24	R\$ 46.601,76
INFLIXIMABE	10 mg/ml po liofilizado	5mg/kg a cada 8 semanas (tratamento de manutenção)	R\$ 2.013,99	R\$ 2.013,99	18	R\$ 36.251,82	24	R\$ 48.335,76

Pressupostos: Todos os meses com 4 semanas; um ano contendo 48 semanas.

* Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) = Preço Fábrica (PF sem ICMS) - CAP (21,92%).

** O etanercepte não permite aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) por decisão judicial, onde foi estabelecido um Acórdão em que a indústria produtora reduziria em 25% os respectivos Preços Fábrica definidos pela CMED.

Fonte: Consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) – Ministério da Saúde (MS)