



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

IXEQUIZUMABE

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

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

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 de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

IXEQUIZUMABE

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

O que é a Espondiloartrite Axial (EpA)?

Espondiloartrite axial (EpA) é uma doença crônica e autoimune, que ocorre quando as células de defesa do corpo atacam o próprio organismo, ocasionando dor intensa, rigidez e limitação progressiva nas tarefas diárias do paciente. No caso da EpA, afeta principalmente a coluna, mas pode atingir também as articulações, os tendões ou os ligamentos dos ossos, além de outras partes do corpo, como os olhos e o intestino.

A EpA pode ser classificada como **radiográfica** (anteriormente conhecida como espondilite anquilosante ou ancilosante) ou **não radiográfica**, a depender da possibilidade de visualizar no exame de radiografia alterações na coluna e nas articulações da bacia. Quando não se identifica alterações estruturais na coluna e nas articulações, tem-se um caso de EpA não radiográfica e quando há a identificação desses danos, tem-se a EpA radiográfica.

As manifestações clínicas mais comuns da EpA são dores na lombar e endurecimento das articulações, seguidas de inflamações nos tendões, o que pode provocar danos estruturais irreversíveis nas articulações da coluna (espinhais) e naquelas que ligam a coluna vertebral à bacia (chamada de sacroilíacas). Seu sintoma inicial costuma ser uma dor noturna na lombar que não melhora com repouso, mas que pode ser amenizada com exercícios físicos. Os pacientes também podem apresentar manifestações em outras partes do corpo não relacionadas às articulações, tais como uveíte (inflamação da estrutura ocular, que acomete até 40% dos pacientes), psoríase (manchas róseas ou avermelhadas na pele, recobertas por escamas esbranquiçadas), além de doenças inflamatórias intestinais, cardíacas e renais

Há variações na gravidade da doença. No entanto, a sua progressão pode afetar a qualidade de vida dos pacientes, acarretando uma sobrecarga física e social.



Designed by Storyset

Muitos pacientes jovens perdem a sua capacidade de trabalhar e precisam se aposentar precocemente, acarretando importantes impactos socioeconômicos.

A EpA tem início, geralmente, no final da adolescência ou no início da idade adulta, na faixa etária dos 20 aos 45 anos de idade, atingindo, principalmente, o sexo masculino, na proporção de três homens para uma mulher. Cerca de 20 a 25% dos pacientes tem histórico familiar de casos de espondiloartrites. Outro aspecto importante é que cerca de 80% a 98% dos casos de EpA no mundo e 60%, no Brasil, estão relacionados a presença do antígeno HLA-B27, um elemento cuja presença no organismo pode desencadear uma resposta do sistema imunológico, que reage produzindo as células de defesa ou anticorpos.

Estimativas apontam que cerca de 0,1% a 1,5% da população mundial seja acometida por EpA, o que corresponde a um caso desta condição de saúde para cada 200 pessoas, com variações na distribuição geográfica desses casos. No Brasil, um levantamento mostrou que há cerca de 2,6 e 19,0 casos para cada 10 mil habitantes. Porém, é importante destacar que esta informação foi baseada em um número limitado de estudos com dados provenientes do Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE) e do Registro Ibero-Americano de Espondiloartrites (RESPONDIA).

Como os pacientes com EpA são tratados no SUS?

No SUS, o diagnóstico e o tratamento de EpA são norteados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondilite Ancilosante, publicado em outubro de 2018, que atualmente está em atualização. Sobre o diagnóstico da doença, existem dois instrumentos para classificação dos casos: o ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) e o critério modificado de Nova Iorque. O ASAS é utilizado para aqueles casos sem manifestação de dano estrutural; enquanto o segundo permite a identificação da doença em uma fase mais avançada, quando o paciente apresenta alterações radiográficas.

Em relação ao tratamento, o seu objetivo é aliviar os sintomas, reduzir as limitações funcionais e manter a capacidade funcional, a flexibilidade e postura normal, além de reduzir as complicações associadas à doença e preservar a capacidade produtiva da pessoa. Para tanto, a conduta indicada combina tratamentos medicamentosos com não medicamentosos, como exercícios físicos e ações de educação. O tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides e os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), como sulfassalazina, metotrexato, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou secuquinumabe, que devem ser utilizados considerando a gravidade da doença.

É importante destacar que a versão vigente do PCDT não utiliza a nova nomenclatura EpA e, portanto, não contempla os pacientes com a forma não radiográfica da doença, isto é, quando

ainda não houve manifestações musculoesqueléticas.

Medicamento analisado: ixequizumabe

Foi a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) que solicitou a incorporação, ao SUS, do Ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (antiinflamatórios não esteroides).

O ixequizumabe é um anticorpo monoclonal, isto é, uma proteína capaz de reconhecer e se ligar as outras proteínas específicas. No caso da Epa, o medicamento se liga à proteína inflamatória interleucina 17A (IL-17A), neutralizando sua ação e reduzindo o processo inflamatório da doença. O seu uso foi aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com as seguintes indicações: (i) tratamento de espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional e (ii) tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.

Este medicamento é apresentado em canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe e deve ser administrado por meio de injeção subcutânea. Para pacientes com EA radiográfica indica-se o uso de 80 mg a cada 4 semanas ou, para aqueles que tiverem uma resposta inadequada ou sejam intolerantes a pelo menos um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF), recomenda-se uma dose de 160 mg (duas injeções de 80 mg) na primeira semana, retornando ao tratamento de 80 mg a cada 4 semanas nas demais. Para os casos de EA não-radiográfica a dose recomendada é de 80 mg a cada 4 semanas, podendo combinar com o uso de outras classes de medicamento para tratamento da doença.

A Conitec analisou a eficácia e a segurança do ixequizumabe para EaP radiográfica e não radiográfica. Para a forma radiográfica da doença, observou-se similaridade do ixequizumabe quando comparado com os biológicos já incorporados ao SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe). Em relação à forma não radiográfica da doença, o ixequizumabe foi comparado com placebo, sendo possível observar que os casos tratados com o medicamento em avaliação tiveram resultados melhores. Todavia, cabe destacar que a qualidade da evidência utilizada na análise foi considerada baixa, para a comparação do ixequizumabe com os outros biológicos, e moderada, quando compararam este medicamento com placebos.

Na análise econômica, utilizou-se o método de custo-minimização, que é quando a análise compara somente os custos de duas ou mais tecnologias, considerando que seus efeitos são semelhantes. No intervalo de dois anos, observou-se que o custo de ixequizumabe, tanto no

primeiro quanto no segundo ano, foi superior a todos os demais medicamentos biológicos comparados, o que resultaria em um custo adicional, ao SUS, que poderia variar de R\$ 44 mil a R\$ 54 mil, dependendo do comparador. Isto resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 58 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 105 milhões no quinto ano de análise, totalizando um acréscimo de custo, ao sistema, de R\$ 436 milhões em cinco anos, caso o ixequizumabe fosse incorporado para a indicação proposta.

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 ixequixumabe. 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 inxequizumabe. 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 participante pontuou que para todo biológico é necessário fazer o uso de três a seis meses para verificar se ele é eficiente. No seu caso, o secuquinumabe foi eficiente por seis meses, conseguindo controlar a doença. Mas, nunca reduziu as taxas de PSR/VHS. Fez uso do golimumabe, durante 24 meses, porém, teve uma reação alérgica e o medicamento não estava mais melhorando os sintomas.

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

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

O vídeo da 128ª Reunião Ordinária da Conitec com o relato da representante pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação ao SUS do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não

responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides). Esse tema foi discutido durante a 128ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 10, 11 e 12 de abril de 2024. Na ocasião, o Comitê de medicamentos considerou que os custos adicionais previstos eram muito altos nas análises de custo e de impacto orçamentário.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 28, durante 20 dias, no período de 24/05/2024 a 12/06/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 68 contribuições. Entre os participantes, 97% discordaram da recomendação inicial da Conitec e se posicionaram favoravelmente à incorporação, ao SUS, do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides). Os 3% que foram desfavoráveis à incorporação, ao SUS, da tecnologia, destacaram a escassez de estudo sobre o medicamento e o fato deste se tratar de uma opção semelhante ao que está atualmente disponível para esta condição de saúde. Aqueles favoráveis à incorporação argumentaram sobre a eficácia e segurança do ixequizumabe e a garantia de acesso, além de afirmarem que a sua incorporação representaria mais uma opção de tratamento para esta população. Como efeitos positivos do seu uso, os participantes pontuaram a sua eficácia, a rápida resposta ao tratamento, a melhora na qualidade de vida e a segurança. Como aspectos negativos e dificuldades, destacaram dificuldade de acesso, dor no local da aplicação e a presença de eventos adversos. Aqueles com experiência em outras tecnologias para a mesma condição de saúde pontuaram que elas melhoram os sintomas, contudo, há falhas, eficácia reduzida, risco de infecções e eventos adversos. Em relação às contribuições sobre evidências científicas e estudos econômicos, os participantes destacaram a existência de uma vasta literatura científica que demonstra o potencial clínico do ixequizumabe, sobretudo para aqueles pacientes que estão atualmente desassistidos. Também mencionaram a possibilidade de redução do número de aplicações com o medicamento, o que poderia resultar em uma redução de custos com o tratamento. A empresa também submeteu uma nova proposta comercial, sendo atualizada a avaliação econômica. Com o valor de R\$ 1.220,21 por caneta aplicadora de ixequizumabe, o impacto orçamentário passou a ser de até R\$ 51 milhões de reais em cinco anos, valor menor comparado àquele apresentado na apreciação inicial do medicamento.

Recomendação final da Conitec

A 131ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 3 e 4 de julho de 2024. No dia 3 de julho de 2024, o Comitê de Medicamentos recomendou, por maioria simples, a não

incorporação, ao SUS, do ixequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (anti-inflamatórios não esteroides). Na ocasião, a maioria dos membros considerou não haver superioridade no tratamento ou vantagem econômica do ixequizumabe quando comparado às outras tecnologias já incorporadas ao SUS.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação do xequizumabe para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial radiográfica e não radiográfica que não responderam à terapia convencional (antiinflamatórios não esteroides).

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).