

NOTA TÉCNICA Nº 4123/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Limeira
- 1.3. Processo nº: 5005110-77.2023.4.03.6333
- 1.4. Data da Solicitação: 14/09/2023
- 1.5. Data da Resposta: 21/09/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 11/01/1950 – 73 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Leme/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Crohn – CID10 K50.8

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

1 – Considerando as condições descritas no relatório médico acostado aos autos, a parte autora se enquadra na especificação do público-alvo descrito na bula do medicamento?

Sim, adalimumabe é considerado tratamento de primeira linha para a doença de Crohn, de acordo com o PCDT e com diretrizes internacionais de tratamento.

2 – Há evidências científicas que justifiquem o uso do medicamento para o tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, citar as evidências científicas.

As medicações do tipo anti-TNF, como o adalimumabe, são consideradas como pilares do tratamento das doenças inflamatórias intestinais (Brasil, 2017).

3- Justifica-se a alegação de urgência noticiada na petição inicial?

A paciente encontra-se em tratamento com adalimumabe, conforme consta no relatório médico anexado.

4- O medicamento requerido é registrado na ANVISA?

Sim, regular

5 – Em caso negativo, há pedido de registro do medicamento no Brasil? Se houver pedido de registro, apresentar informações sobre a tramitação do pedido de registro (data, fase em que se encontra, etc.);

6 – O medicamento pleiteado é registrado em renomadas agências de regulação no exterior (ex. EUA, União Européia, Japão)? Em caso positivo quais?

Em todas essas agências. Pelo FDA, desde 2002 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125057s410lbl.pdf); pelo EMA desde 2003 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>) e pela agência japonesa. Nesses locais, assim como no Brasil, tanto o adalimumabe referência quanto biossimilares são aprovados.

7- O medicamento pode ser considerado órfão ou existem outras tecnologias disponíveis no SUS, de eficácia comprovada cientificamente, sejam eles cirúrgicos, terapêuticos ou medicamentosos, que ainda não tenham sido ministrados à parte autora e que se encontrem no rol dos recursos disponibilizados pelo SUS?

Existem outras opções no SUS, além do medicamento solicitado, que também está incorporado.

8 – O medicamento requerido é o único possível para o tratamento da parte autora e, portanto, pode ser considerado imprescindível?

Existem outras opções no SUS, além do medicamento solicitado, que também está incorporado.

9 – É possível que seja estabelecido um comparativo (custo x efetividade), entre o medicamento indicado no item anterior e o medicamento pleiteado?

A CONITEC avaliou a medicação como custo-efetiva e incorporou a medicação.

10 – Quais os riscos caso a parte autora não utilize o medicamento requerido?

De acordo com os documentos anexados, a paciente está em uso do medicamento, não sendo especificado há quanto tempo, com boa resposta.

11 – Há algum posicionamento da CONITEC acerca do uso do medicamento requerido para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora?

Sim, a medicação foi avaliada e foi incorporada para o tratamento da doença de Crohn no SUS.

12 – Apresente outros elementos que considere importante para análise do caso:

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem desconhecida, caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas). A DC tem início mais frequentemente na segunda e

terceira décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária. A DC clínica ou cirurgicamente incurável, e sua história natural é marcada por ativações e remissões. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores, e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso. Tendo em vista o perfil pior de efeitos adversos dos corticosteroides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfassalazina, na dose de 3- 6 g/dia (sulfassalazina 500 mg/dia por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente), embora a associação de sulfassalazina e corticoesteroide tenha sido superior a sulfassalazina isoladamente em um ECR com 100 pacientes (número necessário tratar (NNT) = 4). Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticoesteroide (qualquer formulação e via, de acordo com a situação clínica), uma vez que foi demonstrado que a mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos nessa região do intestino, tem efeito muito modesto quando comparado a placebo. Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico. Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona, na dose de 40-60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. Altas doses de corticoesteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80%-90%. Inexiste benefício em se associar aminossalicilato ao corticoesteroide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias), a dose de corticoesteroide deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal. Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até se suspender o tratamento. A azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia, em dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão. A eficácia dessa conduta sobre a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses. Em alguns casos, não é possível diminuir a dose de corticoesteroide sem que haja recidiva dos sintomas, sendo os pacientes considerados cortico-dependentes. Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes cortico-dependentes, deve se acrescentar a azatioprina ao tratamento, sendo esse o imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas de azatioprina, recomenda-se a associação de azatioprina mais alopurinol. Alternativamente, caso o médico assistente prefira ou o paciente cortico-dependente tenha história de efeito adverso ou hipersensibilidade à azatioprina, pode-se

usar metotrexato por via intramuscular (IM) semanal. Este mostrou ser superior a placebo na melhora dos sintomas de quadros clínicos refratários a corticosteroide tanto para indução quanto para a manutenção de remissão. Para pacientes sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após 6 semanas, a azatioprina mais alopurinol, a metotrexato ou com contraindicação ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF- infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) ou certolizumabe pegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4) (Brasil, 2017).

13 – Há evidências científicas?

Sim, conforme descrito acima.

14 – Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência a Emergência do CFM?

A paciente já está em uso do medicamento, inclusive em processo de redução da dose, conforme relatório médico anexado.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

ADALIMUMABE 40MG

4.2. Princípio Ativo: Adalimumabe

4.3. Registro na ANVISA: Sim

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Dentro do PCDT da doença de Crohn

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Sulfassalazina: comprimido de 500 mg 2 a 4 comprimidos, VO, 8/8 horas, após as refeições. Mesalazina: comprimido de 400, 500 e 800 mg o 4 g/dia, VO, divididos de 6/6, 8/8 ou 12/12 horas. Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg ou 100 mg, infusão intermitente IV, de 8/8 horas. Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg o 1 mg/kg/dia, VO, de 24/24 horas, após as refeições. Metilprednisolona: solução injetável 500 mg 1 mg/kg/dia, em bolus IV com concentração máxima de 125 mg/ml, dividido de 6/6 horas. Metronidazol: comprimido de 250 e 400 mg 20 mg/kg/dia, VO, divididos de 8/8 horas, após as refeições. Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg 1 comprimido, VO, de 12/12 horas, após as refeições e longe de antiácidos. Azatioprina: comprimido de 50 mg 2,0 a 2,5 mg/kg/dia, VO, de 24/24 horas, após as refeições. Metotrexato: solução injetável de 50 mg 25 mg/semana, IM, de 7/7 dias. Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg Infusão IV em pelo menos 120 minutos. Tratamento de indução e manutenção de remissão: 5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6,

e a cada oito semanas após; é possível diminuir o intervalo de administração para infliximabe 5 mg/kg a cada seis ou quatro semanas, a partir da semana 14 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta. Tratamento de DC complicada por fístula perianal complexa: 5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada oito semanas após; é possível aumentar para 10 mg/kg a cada oito semanas em caso de perda de resposta a partir da semana 22 de tratamento. Adalimumabe: seringa pré-preenchida com 40 mg Injeção subcutânea (SC) no abdome inferior ou coxa. Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para adultos e crianças com peso maior ou igual a 40 kg: 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, após, 40 mg a cada duas semanas; é possível diminuir o intervalo de administração para adalimumabe 40 mg semanal, a partir da semana 4 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta. o Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para crianças com peso menor que 40 kg: 80 mg na semana 0, 40 mg na semana 2 e, após, 10 a 20 mg a cada duas semanas. Certolizumabe pegol: seringa pré-preenchida com 200 mg o Injeção SC no abdome inferior ou coxas; administrar cada seringa de 200 mg em sítios distintos. Tratamento de indução e manutenção de remissão: 400 mg nas semanas 0, 2, 4, e a cada quatro semanas após.

4.10. Recomendações da CONITEC: Incorporado para o tratamento da doença de Crohn

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem desconhecida, caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas). A DC tem início mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária. A DC clínica ou cirurgicamente incurável, e sua história natural é marcada por ativações e remissões. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores, e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso. Tendo em vista o perfil pior de efeitos adversos dos corticosteroides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfassalazina, na dose de 3- 6 g/dia (sulfassalazina 500 mg/dia por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente), embora a associação de sulfassalazina e corticoesteroide tenha sido superior a sulfassalazina isoladamente em um ECR com 100

pacientes (número necessário tratar (NNT = 4). Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticosteroide (qualquer formulação e via, de acordo com a situação clínica), uma vez que foi demonstrado que a mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos nessa região do intestino, tem efeito muito modesto quando comparado a placebo. Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico. Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona, na dose de 40-60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. Altas doses de corticosteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80%-90%. Inexiste benefício em se associar aminossalicilato ao corticosteroide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias), a dose de corticosteroide deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal. Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até se suspender o tratamento. A azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia, em dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão. A eficácia dessa conduta sobre a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses. Em alguns casos, não é possível diminuir a dose de corticosteroide sem que haja recidiva dos sintomas, sendo os pacientes considerados cortico-dependentes. Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes cortico-dependentes, deve se acrescentar a azatioprina ao tratamento, sendo esse o imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas de azatioprina, recomenda-se a associação de azatioprina mais alopurinol. Alternativamente, caso o médico assistente prefira ou o paciente cortico-dependente tenha história de efeito adverso ou hipersensibilidade à azatioprina, pode-se usar metotrexato por via intramuscular (IM) semanal. Este mostrou ser superior a placebo na melhora dos sintomas de quadros clínicos refratários a corticosteroide tanto para indução quanto para a manutenção de remissão. Para pacientes sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após 6 semanas, a azatioprina mais alopurinol, a metotrexato ou com contraindicação ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF- infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) ou certolizumabepegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4) (Brasil, 2017).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora do processo inflamatório local e das manifestações sistêmicas

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável pois paciente deve ter acesso assegurado pelas vias habituais do SUS

5.4. Conclusão Justificada:

A paciente já vem em uso de adalimumabe, com ajuste atual da dose para desmame do mesmo, devido à boa resposta terapêutica. Neste sentido, **a solicitação é adequada e coerente do ponto de vista técnico e está em linha com o PCDT da doença de Crohn.** Desta maneira, não haveria necessidade de obtenção da medicação por vias judiciais e deve ser seguido o protocolo de dispensação disponível em http://saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/aceso-rapido/medicamentos/relacao-estadual-de-medicamentos-do-componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica/consulta-por-medicamento/9_adalimumabe_doencadecrohnv23_2.pdf, assegurando-se o acesso à medicação.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Crohn. Novembro/2017. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf [15/09/2023]

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP