

NOTA TÉCNICA Nº 4664/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Limeira
1.3. Processo nº: 5004820-62.2023.4.03.6333
1.4. Data da Solicitação: 10/10/2023
1.5. Data da Resposta: 17/10/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/11/2002 – 20 anos
2.2 Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: Ribeirão Preto/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, consta o seguinte texto nas indicações aprovadas pela ANVISA: Stelara® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.

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.

Sim, há evidências de benefício com o uso do medicamento e são descritas abaixo.

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

A suspensão do medicamento pode levar a complicações da doença, as quais podem ser agudas ou crônicas.

4- O medicamento requerido é registrado na ANVISA?

Sim, com as seguintes indicações em bula:

“Doença de Crohn: Stelara® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias”.

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.);

Há registro ativo.

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

Sim, no FDA
(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761044lbl.pdf) ; EMA
(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>); Japão
(https://www.mt-pharma.co.jp/e/news/assets/pdf/e_MTPC200325.pdf).

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?

Não. Existe PCDT para a doença com diversas opções terapêuticas.

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

Existem opções para o manejo da doença previstas no PCDT da doença de Crohn. O paciente utilizou anteriormente outras opções, com piora, e agora, com o uso da medicação ustequinumabe, adquirida por meio de doações do fabricante, houve melhora, conforme os dados fornecidos.

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

Não houve estudos de comparação direta com as medicações anti-TNF, não havendo, portanto, evidência de superioridade clínica.

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

A suspensão do medicamento pode levar a complicações da doença, as quais podem ser agudas ou crônicas.

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

A avaliação para o PCDT concluiu que não haveria evidências de superioridade por não haver estudos comparativos com as medicações já disponíveis no SUS.

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

Descritos abaixo.

13 – Há evidências científicas?

Sim, descritas abaixo.

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

Não, por não haver risco de complicação imediata.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO USTEQUINUMABE 90MG**

4.2. Princípio Ativo: Ustequinumabe

4.3. Registro na ANVISA: 1123633940012

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, dentro do PCDT de psoríase

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: sulfassalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, alopurinol, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol, além de opções de tratamento cirúrgico

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: NÃO

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: Ustequinumabe

4.7.2. Laboratório: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda

4.7.3. Marca comercial: Stelara®

4.7.3. Apresentação: 90mg sol inj 1 seringa preenchida e 130 MG SOL INJ INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26 ML

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 12.744,13

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência outubro/2023.

4.9. Recomendações da CONITEC: Optado pela não incorporação da medicação ao PCDT de doença de Crohn pois os estudos que avaliaram sua eficácia para esta medicação a compararam a placebo e não a nenhuma das outras opções terapêuticas disponíveis

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 corticoesteróide 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 corticoesteróide (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). Conforme as informações fornecidas, o paciente em tela já passou por estas etapas anteriores do tratamento, tendo utilizado, sem resposta clínica satisfatória, conforme os documentos. Não há possibilidade de uso de certolizumabe-pegol para a faixa etária pediátrica.

Dentro do PCDT de doença de Crohn não há outras possibilidades de drogas biológicas que não os anti-TNF, embora haja evidências de benefício com ustekinumabe e vedolizumabe. No próprio texto, são discutidos dados de ensaios clínicos randomizados e de revisão sistemática (MacDonald, 2016) com o uso do ustekinumabe para doença de Crohn, com opção de não incorporação do mesmo pois não houve comparação direta com as medicações anti-TNF, não havendo, portanto, evidência de superioridade clínica.

Em casuística brasileira publicada em 2022 de pacientes com doença de Crohn (Castro, 2022), foram incluídos 74 pacientes, 85,1% previamente expostos a anti-TNFs. A remissão clínica com o uso de ustequinumabe foi observada em 45,8% e 59,4% dos pacientes nas semanas 8 e 52, respectivamente. As taxas de resposta clínica foram de 54,2% e 67,6% nas semanas 8 e 52. A remissão endoscópica foi observada em 21,8% dos pacientes. Dezesete pacientes apresentaram eventos adversos, principalmente infecções leves, sendo 22,9% dos pacientes submetidos à cirurgia abdominal (sendo a ileocelectomia o procedimento mais comum).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Controle do quadro intestinal e sistêmico

5.3. Parecer

- (X) Favorável
() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O tratamento proposto já foi estudado para a doença do requerente, com evidências de benefício. Conforme os dados dos relatórios clínicos anexados, paciente já utilizou outras opções de tratamento disponíveis no SUS como imunossupressores, corticosteroides e as medicações biológicas da classe anti-TNF, que são as medicações constantes no PCDT da doença. São conflitantes as informações clínicas fornecidas quanto ao uso de adalimumabe além do infliximabe. Não existem medicamentos biológicos com outro mecanismo de ação farmacológica incluído no PCDT, que sugeriria, no presente momento, troca para outra medicação anti-TNF, ou redução do tempo entre as doses. Entretanto, já se encontra há 5 meses em uso da medicação, com fornecimento pelo fabricante, conforme os relatórios. O paciente apresenta alta gravidade, sugerindo-se benefício de acompanhamento em centro de referência do SUS, onde poderia ser avaliada a troca para outro medicamento.

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

- () SIM, com potencial risco de vida
(x) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

- Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Crohn. Novembro/2017.
- Castro PC, Magro DO, Nones RB, Furlan TK, Miranda EF, Kotze PG. Ustequinumabe no manejo da doença de Crohn: um estudo observacional brasileiro. Arq Gastroenterol. 2022; 59(4): 501-07

- MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 25;11(11):CD007572. doi: 10.1002/14651858.CD007572.pub3. PMID: 27885650; PMCID: PMC6464484
- Scott FI, Lichtenstein GR. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Curr Treat Options Gastroenterol. 2014;12(1):59-75. doi:10.1007/s11938-013-0004-5

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