

## **NOTA TÉCNICA Nº 4297/2024 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Origem: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5015087-79.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 12/07/2024
- 1.4. Data da Resposta: 15/07/2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 06/09/1966
- 2.2. Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: Guarulhos/SP
- 2.4. Histórico da doença: K 51.0 - paciente com retocolite ulcerativa em tratamento com falha ao uso de INFLIXIMABE, ADALIMUMABE, USTEKINUMABE, VEDOLIZUMABE E TOFACITIBIBE. Paciente debilitada, com diarreias e sem melhora. Paciente apresenta múltiplos pólipos e inflamação intestinal necessitando urgente da compensação da doença pelo risco de desenvolver câncer nessas lesões, perfurações e decorrente óbito se não compensar a doença.

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

Não apresentados.

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO – UPADACITINIBE 15 MG**
- 4.2. Princípio Ativo: UPADACITINIBE HEMI-HIDRATADO
- 4.3. Registro na ANVISA: sim - 1986000170011
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: sim, porém para o tratamento de artrite reumatóide
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: as opções incluem:  
Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
  - Ácido fólico: comprimidos de 5 mg.
  - Mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositórios de 250, 500 e 1.000 mg; enemas de 1 e 3 g.
  - Hidrocortisona: frasco-ampola de 100 e 500 mg.
  - Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
  - Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
  - Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/mL; ampolas com 50 e 250 mg.
  - Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg.
  - Vedolizumabe: frasco-ampola com 300 mg.
  - Tofacitinibe: comprimidos de 5 mgAlém de opções de tratamento cirúrgico
- 4.6. Recomendações da CONITEC: não avaliado.

## **5. Discussão e Conclusão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon. A doença usualmente afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normal entre as porções afetadas. Muitos pacientes permanecem em remissão clínica da doença por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por dois anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon afetada em outros períodos de agudização. Entretanto, cerca de 20% a 50% dos pacientes pode apresentar extensão proximal da doença ao longo do seguimento.

A estratégia de tratamento da retocolite ulcerativa (RCU) é principalmente baseada na gravidade, distribuição (proctite, colite esquerda ou pancolite) e padrão da doença, que inclui frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, efeitos colaterais de medicamentos e manifestações extra-intestinais.

O tratamento da RCU consiste de aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossuppressores, medicamentos biológicos e inibidores da Janus Kinase (JAK), e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, sendo o seu maior objetivo atingir a remissão livre de corticoide. Sabe-se que aqueles pacientes que atingem a cicatrização da mucosa (CM), definida na maioria dos estudos como sub-escore endoscópico de Mayo igual a 0 ou 1 (mucosa normal ou eritema, redução da trama vascular, friabilidade leve), apresentam melhores desfechos a longo prazo, como menor risco de colectomia e melhor evolução da doença, conforme achados de estudos de coorte e meta-análise de estudos prospectivos (Brasil, 2021).

Ensaio clínico randomizado controlado por placebo observou que a porcentagem de pacientes que tiveram remissão clínica na semana 8 entre os pacientes que receberam ustequinumabe intravenoso na dose de 130mg (15,6%) ou 6mg por quilograma (15,5%) foi significativamente maior do que entre os pacientes que receberam placebo (5,3%) ( $P < 0,001$  para ambas as comparações). Entre os pacientes que responderam à terapia de indução com ustequinumabe e foram submetidos a uma segunda randomização, a porcentagem de pacientes que tiveram remissão clínica na semana 44 foi significativamente maior entre os pacientes designados para 90mg de ustequinumabe subcutâneo a cada 12 semanas (38,4%) ou a cada 8 semanas. (43,8%) do que entre aqueles designados para placebo (24,0%) ( $P = 0,002$  e  $P < 0,001$ , respectivamente). A incidência de eventos adversos graves com ustequinumabe foi semelhante à do placebo. Ao longo de 52 semanas de exposição, ocorreram duas mortes (uma por síndrome do desconforto respiratório agudo e uma por hemorragia por varizes esofágicas) e sete casos de câncer (um de próstata, um de cólon, um de câncer papilar renal e um de reto e três de pele não melanoma) entre 825 pacientes que receberam ustequinumabe e nenhuma morte e um caso de câncer (câncer testicular) entre 319 pacientes que receberam placebo (Sands, 2019).

Revisão sistemática do grupo Cochrane produziu 5.904 resultados, dos quais 29 estudos (quatro sendo ECRs comparativos) preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos.

Destes, 23 estudos avaliaram a terapia de indução com um medicamento biológico ou de molécula pequena, abrangendo 10.061 pacientes com colite ulcerativa. A avaliação do risco de viés mostrou um baixo risco de viés para a maioria dos estudos incluídos. Upadacitinibe foi significativamente superior a todas as outras intervenções para a indução de remissão clínica (infliximabe [OR 2,70, IC 95% 1,18-6,20], adalimumabe [4,64, 2,47-8,71], golimumabe [3,00, 1,32-6,82], vedolizumabe [3,56, 1,84-6,91], ustequinumabe [2,92, 1,31-6,51], etrolizumabe [4,91, 2,59-9,31], tofacitiniba [2,84, 1,28-6,31], filgotinib 100 mg [6,15, 2,98-12,72], filgotinib 200 mg [4,49, 2,18-9,24] e ozanimode (2,70, 1,18-6,20), e obteve a classificação mais alta para a indução de remissão clínica (SUCRA 0,996). Não foram observadas diferenças entre as intervenções ativas na avaliação de efeitos adversos graves. O vedolizumabe obteve a classificação mais baixa tanto para eventos adversos (SUCRA 0,184) quanto para eventos adversos graves (0,139), enquanto o upadacitinibe obteve a classificação mais alta para eventos adversos (0,843) e o ozanimod obteve a classificação mais alta para eventos adversos graves (0,831) (Lasa, 2022).

Um ponto não atendido pelo PCDT atual refere-se a casos de DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a imunomoduladores ou a um ou mais antagonistas do TNF-alfa ou que tiveram uma resposta inadequada, intolerância ou dependência demonstrada a corticosteroides. Ou ainda pacientes que apresentam contraindicações médicas para estas terapias. Portanto, para este grupo, terapias com mecanismo de ação diferente podem ser consideradas para incorporação. Foram detectadas sete tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes diagnosticados com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância a tratamentos prévios. São eles upadacitinibe é um inibidor de JAK1; brazicumabe, guselcumabe, miriquizumabe e risanquizumabe antagonistas da IL-23; etrasimode e ozanimode, agonistas do receptor S1P1. Só upadacitinibe e risanquizumabe possuem registro para a indicação nas agências FDA e EMA.

Em fevereiro de 2024, A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu a aprovação do medicamento Upadacitinibe para o tratamento da Retocolite Ulcerativa moderada a grave.

## **5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Remissão clínica e endoscópica.

## **5.3. Parecer**

Favorável

Desfavorável

## **5.4. Conclusão Justificada:**

A medicação pleiteada foi estudada para a situação clínica apresentada, com evidências de benefício.

O requerente já esgotou as possibilidades terapêuticas previstas no PCDT de retocolite ulcerativa e o upadacinitibe foi aprovado em fevereiro de 2024 pela ANVISA como uma nova opção para o tratamento da patologia em questão.

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. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Retocolite Ulcerativa. Relatório de recomendação. Brasília, 2021

Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;7(2):161-170

Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019 Sep 26;381(13):1201-1214

CONITEC

### 5.6. Outras Informações:

#### Outras Informações - conceitos:

**ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela

avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

#### **RENAME** - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

#### **REMUME** - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município

#### **PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério

da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde

caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

**Equipe NAT-Jus/SP**