

# Nota Técnica 27443

Data de criação: 23/02/2021 10:50:21

Data de conclusão: 23/02/2021 10:54:26

## Paciente

---

**Idade:**

24 anos

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Nova Palma/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

3ª Vara Federal de Santa Maria

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Doença de Crohn do intestino delgado.

**CID:**

K50.0 - Doença de Crohn do intestino delgado

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Laudo Médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

USTEQUINUMABE

**Via de administração:**

ENDOVENOSA / SUBCUTÂNEA

**Posologia:**

- Ustequinumabe 130mg/26ml, administrar 3 frascos, EV, dose única (indução).
- Ustequinumabe 90mg/0,5ml, aplicar 1 ampola, subcutânea a cada 8 semanas, por no mínimo

48 semanas.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

12 mês(es)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Sim

---

### Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:**

USTEQUINUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Estão disponíveis no SUS para tratamento de doença de Crohn os seguintes medicamentos: sulfassalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, alopurinol (1).

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

---

### Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:**

USTEQUINUMABE

**Laboratório:**

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

**Marca Comercial:**

Stelara®

**Apresentação:**

USTEQUINUMABE 130 MG SOL INJ INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26 ML / 90 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

50.737,62

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

### Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:**

USTEQUINUMABE

**Dose Diária Recomendada:**

VER POSOLOGIA\*

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:**

USTEQUINUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga e interfere nas citocinas pró-inflamatórias, interleucina 12 (IL-12) e 23 (IL-23). Os efeitos biológicos da IL-12 e IL-23 incluem ativação de células natural killer (NK), diferenciação e ativação de linfócitos T CD4+. O ustequinumabe também interfere com a expressão da proteína quimiotática-1 de monócitos (MCP-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína-induzível por interferon-10 (IP-10) e interleucina-8 (IL-8). Dessa forma, o mecanismo de ação deste fármaco difere daqueles chamados de anti-TNF, disponíveis no SUS para o tratamento da DC.

A eficácia do ustequinumabe foi avaliada em dois ensaios clínicos de indução (UNITI-1 e UNITI-2) e 1 ensaio de manutenção (IM-UNITI) que incluiu aqueles pacientes que tiveram uma resposta clínica ao tratamento em um dos dois ensaios de indução (2). No UNITI-1, os pacientes haviam recebido terapia com inibidores do TNF-alfa, mas não responderam, perderam a resposta ou foram intolerantes a ele ('população com falha no inibidor do TNF-alfa'). No UNITI-2, os pacientes tiveram tratamento não biológico convencional que falhou

('população com falha no atendimento convencional').

O paciente em questão seria, portanto, incluído no estudo UNITI-1 no qual foram incluídos 741 pacientes, randomizados para ustequinumabe 130 mg, ou ustequinumabe 6 mg/kg de peso corporal ou placebo. O desfecho primário foi resposta clínica na semana 6 (definida como uma diminuição da linha de base na pontuação do Índice de Atividade de Doença de Crohn [CDAI] de  $\geq 100$  pontos ou uma pontuação do CDAI  $< 150$ ). Este escore é uma medida dos parâmetros clínicos e bioquímicos da atividade da doença. As taxas desse desfecho foram de 34,3%, 33,7% e 21,5%, respectivamente para 130 mg de ustequinumabe, 6 mg/kg de ustequinumabe e placebo ( $P \leq 0,003$  para ambas as comparações com placebo). Considerando uma taxa média de resposta de 34% vs. 21,5% do placebo, o número de pacientes necessário para tratar (NNT) para obter uma resposta clínica foi de 8 pacientes. Os pacientes que responderam ao ustequinumabe foram então incluídos no estudo de manutenção, quando eram randomizados para receber 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas ou placebo. Após 44 semanas, as taxas de resposta foram de 53,1% vs. 48,8% vs. 35,9%, respectivamente. Para estes dados o NNT (considerando uma taxa de resposta média de 50% ao tratamento ativo) foi de aproximadamente 7. Este conjunto de estudos tem uma boa qualidade metodológica e apresenta baixo risco de vieses. Poderíamos destacar como potenciais vieses o fato de ter sido conduzido com verba da indústria farmacêutica que produz e vende o medicamento em estudo e o fato de ter excluído os pacientes mais graves (com pontuação no escore CDAI  $> 450$ ).

Uma revisão sistemática da literatura também avaliou o uso de um segundo agente biológico (incluindo o ustequinumabe) em pacientes que já haviam feito uso prévio de terapia anti-TNF (3). Foram incluídos 8 ensaios clínicos randomizados, totalizando 1.281 pacientes randomizados para tratamento ativo e 733 pacientes randomizados para placebo. Dois dos oito estudos foram feitos com ustequinumabe e os estudos citados acima não foram incluídos nesta revisão sistemática. O uso de um segundo agente biológico foi superior ao placebo, tanto para remissão da doença (taxa de remissão de 24 vs. 11% para tratamento ativo e placebo, respectivamente,  $P < 0,001$ ) quanto para resposta ao tratamento (42% vs. 27%,  $P < 0,001$ ). Foi realizada metanálise em rede, para comparar os diferentes agentes biológicos utilizados nestes estudos (certolizumabe, adalimumabe, ustequinumabe, vedolizumabe, natalizumabe) e não foi observada diferença entre eles. É importante ressaltar que os estudos que avaliaram o certolizumabe e adalimumabe (disponíveis no SUS) não incluíram pacientes com falha secundária ao tratamento com anti-TNF (como o paciente em tela) e sim pacientes sem resposta ao tratamento desde o início (não respondedores primários). Outra limitação dessa análise é que não foi incluído nenhum estudo com comparação direta entre os agentes (somente contra placebo).

Um outro estudo que avaliou o uso de ustequinumabe nesse contexto foi uma revisão sistemática de estudos de vida real (4). Foram incluídos 8 estudos, totalizando 578 pacientes. A maioria dos pacientes (97,7%) já havia usado outro agente anti-TNF. As taxas de resposta clínica em 12, 24 e 52 semanas foram de 60, 62 e 49%, respectivamente. A taxa de remissão foi de 39% (IC95% 18 a 65%). Efeitos adversos severos ao tratamento ocorreram em 19 pacientes (5%, IC95% 3 a 8%).

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

Ver benefícios no item anterior.

#### **Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Não avaliado

---

## **Conclusão**

**Conclusão Justificada:**

Favorável

**Conclusão:**

Há evidência científica de boa qualidade indicando que o tratamento com ustequinumabe pode resultar em benefício clínico em pacientes com doença de Crohn que apresentaram falha terapêutica com uso de agentes biológicos anti-TNF, como o caso em tela. Além disso, análises econômicas em outros países mostraram que a estratégia de utilizar o ustequinumabe é custo-efetiva.

**Há evidências científicas?**

Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?**

Não

**Referências bibliográficas:**

1 - Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Disponível em

[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria\\_Conjunta\\_14\\_PCDT\\_Doenca\\_de\\_Crohn\\_28\\_1\\_1\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Crohn_28_1_1_2017.pdf)

2 - Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.

3 - Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients. Gastroenterol Res Pract. 2018 Jul 17;2018:6317057.

4 - Engel T, Yung DE, Ma C, Pariente B, Wills P, Eliakim R, Ungar B, Ben-Horin S, Kopylov U. Effectiveness and safety of Ustekinumab for Crohn's disease; systematic review and pooled analysis of real-world evidence. Dig Liver Dis. 2019 Sep;51(9):1232-1240.

5 - National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. Technology appraisal guidance [TA456]. Published date: 12 July 2017. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta456>

6 - Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonist. Pharmacoeconomics. 2018 Jul;36(7):853-865.

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de doença de Crohn desde 2019. Iniciou tratamento com adalimumabe, associado à corticoterapia e mesalazina, de fevereiro de 2019 a janeiro de 2020. Por abscesso e perfuração intestinal precisou ser submetido a tratamento cirúrgico (retossigmoidectomia com colostomia) em 2020. Teve então o anti-TNF trocado para infliximabe em março de 2020, com dose otimizada, mas permanece necessitando de corticoterapia e com doença em atividade. De acordo com o laudo médico assistente, em 22/09/2020 apresentava Índice Harvey-Bradshaw (IHB) de 8 (caracterizando doença em atividade). Neste contexto (paciente com doença de Crohn grave e refratária a duas terapias com anti-TNF-alfa) foi pleiteado o uso do ustequinumabe.

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestório, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante. Os segmentos do tubo digestório mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. A prevalência e a incidência em países desenvolvidos situam-se em torno de 5:100.000 e 50:100.000 respectivamente. A DC é clínica ou cirurgicamente incurável e sua história natural é marcada por ativações e remissões (1).

O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos e imunossuppressores e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteróides, imunossuppressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais (1).