

Nota Técnica 20007

Data de conclusão: 22/10/2020 10:04:25

Paciente

Idade: 41 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Novo Hamburgo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 20007

CID: K50.8 - Outra forma de doença de Crohn

Diagnóstico: Doença de Crohn do intestino grosso.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e laudos de colonoscopia, enteroressonância, exame anatomopatológico e diversos exames laboratoriais.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Ustequinumabe

Via de administração: SUBCUTÂNEA

Posologia: Stelara® (Ustequinumabe) 90 mg/ml por seringa 01 seringa. Aplicar 90 mg (01 seringa) por via subcutânea, 4 semanas.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Ustequinumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou 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).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Ustequinumabe

Laboratório: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial: Stelara®

Apresentação: Ustequinumabe 90 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 20.756,29

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- α), 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 ('a população com falha no inibidor do TNF-alfa'). No UNITI-2, os pacientes tiveram tratamento não biológico convencional que falhou ('a população com falha no atendimento convencional').

A 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 ≥ 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 a 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% 18-65%). Efeitos adversos severos ao tratamento ocorreram em 19 pacientes (5%, IC95% 3-8%).

Cabe ressaltar que em todos estes estudos o intervalo entre as doses de manutenção de do ustequinumabe foi de 12 ou 8 semanas. Ainda, segundo a bula do medicamento “a primeira administração subcutânea de 90 mg deve ocorrer na Semana 8 após a dose intravenosa. Depois disso, recomenda-se a administração a cada 12 semanas. Os pacientes que não apresentarem resposta adequada nas 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea. Os pacientes que perderem a resposta na dosagem a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de dosagem a cada 8 semanas. Os pacientes podem receber posteriormente a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas de acordo com o julgamento clínico”.

A intensificação do tratamento com diminuição do intervalo de 8 para 4 semanas foi avaliada em um estudos observacionais, a maioria deles com desenhos de coorte retrospectivas (5,6,7). Em um desses estudos, foram incluídos 100 pacientes e a intensificação da dose foi realizada com uma mediana de 5,0 meses de tratamento. A resposta clínica a curto prazo e a remissão clínica foram observadas em 61% e 31%, respectivamente, após uma mediana de 2,4 meses. Após um acompanhamento médio de 8,2 meses, 61% dos pacientes ainda eram tratados com ustequinumabe e 26% estavam em remissão clínica sem uso de corticosteróides. Ao final do seguimento, 27% dos pacientes foram hospitalizados e 19% foram submetidos à cirurgia de ressecção intestinal (5). Um segundo estudo incluiu 142 pacientes e na semana 16 após o escalonamento da dose, 73/142 (51,4%) responderam ao tratamento, incluindo 55/142 (38,7%) em remissão clínica. Dados de acompanhamento além da semana 16 estavam disponíveis para 74/118 (62,7%) pacientes. No último acompanhamento, 51/98 (52%) pacientes com dados disponíveis responderam ao tratamento, incluindo 41/98 (42%) em remissão clínica (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Ustequinumabe

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Favorável ao fornecimento de ustequinumabe na dose de manutenção com intervalo de 8 semanas.

Há evidência científica de boa qualidade 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 de custo efetividade em outros países mostraram que a estratégia de utilizar o ustequinumabe é custo-efetiva.

A posologia pleiteada (uso de 90 mg com intervalo de 4 ao invés de 8 semanas) é embasada em estudos observacionais, sem braço comparador e que podem servir com geradores de hipótese, necessitando de confirmação em um ensaio clínico.

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

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 - Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Altwegg R, Gilletta C, Veyrard P, Bouguen G, Viennot S, Poullenot F, Filippi J, Buisson A, Bozon A, Brazier F, Pouillon L, Flourie B, Boivineau L, Siproudhis L, Laharie D, Roblin X, Diouf M, Treton X. Effectiveness And Safety Of Ustekinumab Intensification At 90 Mg Every Four Weeks In Crohn's Disease: A Multicenter Study. J Crohns Colitis. 2020

6 - Kopylov U, Hanzel J, Liefferinckx C, De Marco D, Imperatore N, Plevris N, Baston-Rey I, Harris RJ, Truyens M, Domislovic V, Vavricka S, Biemans V, Myers S, Sebastian S, Ben-Horin S, González Lama Y, Gilletta C, Ariella BS, Zelinkova Z, Weissshof R, Storan D, Zittan E, Farkas K, Molnar T, Franchimont D, Cremer A, Afif W, Castiglione F, Lees C, Barreiro-de Acosta M, Lobaton T, Doherty G, Krznaric Z, Pierik M, Hoentjen F, Drobne D. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease patients with insufficient response to standard-dose subcutaneous maintenance therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jul;52(1):135-142.

7 - Ollech JE, Normatov I, Peleg N, Wang J, Patel SA, Rai V, Yi Y, Singer J, Dalal SR, Sakuraba A, Cohen RD, Rubin DT, Pekow J. Effectiveness of Ustekinumab Dose Escalation in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Feb

26:S1542-3565(20)30205-6.

8 - 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>

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

NatJus 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 portadora de doença de Crohn, desde 2002. Naquele ano foi submetida a cirurgia de ressecção do íleo terminal e cólon direito por doença refratária e incontrolável somente com tratamento clínico. Ficou então em uso de metotrexato e, por perda de resposta a esse fármaco, uso frequente de corticoide e gravidade da doença, em 2013 iniciou tratamento com fármacos imunossupressores da classe anti-TNF que são disponíveis e fornecidas pelo SUS e que seguem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde. Desta forma, iniciou em 2013 o tratamento com azatioprina e adalimumabe com boa resposta clínica inicial e permaneceu com controle adequado da doença até o final de 2015, quando apresentou novamente quadro de reativação clínica com sintomas de dor abdominal severa, diarreia e emagrecimento.

Neste momento (2016) foi submetida a otimização do tratamento com encurtamento do intervalo de aplicação do adalimumabe (originalmente é realizada a cada 14 dias, sendo realizada a cada 7 dias), conforme previsto no PCDT. Este tratamento foi realizado por mais de 1 ano com resposta parcialmente satisfatória, entrando, novamente em atividade da doença em outubro de 2017. Em virtude a perda de resposta mesmo após a otimização do tratamento inicial, foi realizada a troca do adalimumabe para outro agente da mesma classe, que também é disponibilizado pelo SUS conforme o PCDT, iniciando assim o uso do medicamento infliximabe junto com azatioprina. Apesar do uso deste novo esquema terapêutico por seis meses, persistiu com sintomatologia acentuada da doença sem obter resposta clínica satisfatória, apresentando dor abdominal severa, diarreia, perda de peso e desnutrição, evidenciando além da não resposta ao tratamento, uma deterioração clínica bastante significativa.

Diante deste quadro, foi realizada reavaliação com colonoscopia que evidenciou persistência de estenose e atividade inflamatória na anastomose cirúrgica e segmentar no íleo. Exame de enterorressonância magnética demonstrou achados semelhantes à colonoscopia além de outros pontos com atividade inflamatória ativa no intestino delgado. De acordo com médico assistente, em 05/10/2018 apresentava Índice Harvey-Bradshaw (IHB) de 15 (caracterizando doença grave e 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 paciente passou a receber este medicamento em julho de 2019 por acesso judicial neste mesmo processo. Segundo laudo médico, apresentou muito boa resposta ao tratamento e atualmente vem em uso regular da dose preconizada para a doença de Crohn com aplicações de 90 mg por via subcutânea a cada 8 semanas. Apesar disso, ainda possui sintomas de crises diárias de dor abdominal e diarreia, com menor intensidade e frequência quando comparado ao início do tratamento. Foi então submetida a reavaliação com colonoscopia com biópsia e

enterorressonância magnética que demonstraram melhora significativa do quadro, traduzindo resposta ao tratamento empregado, porém ainda com sinais de atividade da doença, principalmente nos exames de colonoscopia e anatomopatológico das biópsias. Diante deste quadro, é agora pleiteada a modificação da posologia do uestequinumabe, com encurtamento das aplicações de 8 para 4 semanas. Atualmente apresenta IHB de 6.

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 fibroestenose. 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 imunossupressores 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, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais (1).