

Nota Técnica 57060

Data de conclusão: 06/12/2021 19:21:54

Paciente

Idade: 45 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª VF de Porto Alegre

Tecnologia 57060

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

Diagnóstico: Outra forma de doença de Crohn

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: USTEQUINUMABE

Via de administração: EV e SC

Posologia: Dose de indução

Stelara® (Ustequinumabe) 130 mg/26 ml - Aplicar 2 frascos, endovenosos, diluídos em 250 ml de soro fisiológico 0,9%, em 1 hora.

Dose de manutenção

Stelara® (Ustequinumabe) 90 mg/seringa - Aplicar 1 amp, no SC, a cada 8 semanas. Uso contínuo.

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? Sim

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? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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').

O paciente em questão seria, portanto, incluído no estudo UNITI-1 no qual foram incluídos 741 pacientes, randomizados para ustequinumabe 130 mg ou aproximadamente 6 mg por quilograma 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, bioquímicos e físicos da atividade da doença. As taxas desse desfecho foram de 34,3%, 33,7% e 21,5%, respectivamente para 130 mg de ustequinumabe, 6mg/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%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

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

Conclusão

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência científica de boa qualidade que o tratamento com ustequinumabe resultará em benefício clínico em pacientes com Doença de Crohn que apresentaram falha terapêutica com uso de agentes biológicos anti-TNF.

O custo do tratamento, apesar de elevado, é equivalente ao tratamento que o paciente vem em uso e com o qual não está logrando resposta clínica adequada. Além disso, análises de custo efetividade em outros países mostraram que a estratégia de utilizar o ustequinumabe é custo-efetiva.

Em função da gravidade do caso apresentado nos autos do processo, sugerimos que o acesso ao ustequinumabe seja feito com brevidade no intuito de prevenir piora do quadro clínico e possíveis complicações. O tratamento com este fármaco deve ser mantido até a falha ou por no máximo 12 meses, o que for menor. Em não havendo falha, em 12 meses a resposta ao tratamento deve ser avaliada para decidir sobre a manutenção do mesmo.

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 - 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>

5 - 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: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos relatando que o paciente é portador de Doença de Crohn (DC) estenosante ileocolônica e fistulizante perianal, tendo mantido bom controle da doença com tratamento com azatioprina (um imunossupressor, de 2002 até 2017), a qual foi substituída por metotrexato por toxicidade hepática (de 2017 até o momento) e associado infliximabe (anticorpo monoclonal inibidor do fator de necrose tumoral, anti-TNF, de 2005 até o momento).

Ao longo do último ano (2019), o paciente voltou a ter sintomas (dor abdominal e aumento do número de evacuações, 10-15/dia, com muco e sangue). Além disso, a atividade da doença foi comprovada por alteração em exames laboratoriais, de imagem e endoscópicos. Diante deste quadro, foi aumentada a dose do infliximabe, sem melhora, caracterizando perda de resposta a este medicamento. A parte autora apresenta laudos complementares, sendo que no último (evento 31, laudo 2) o médico assistente justifica de maneira adequada o não uso dos outros medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da DC.

A DC é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenotante. Os segmentos do tubo digestivo 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 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).