

Nota Técnica 72567

Data de conclusão: 14/04/2022 13:49:48

Paciente

Idade: 42 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Francisco de Assis/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 72567

CID: K51.0 - Enterocolite ulcerativa (crônica)

Diagnóstico: Enterocolite ulcerativa (crônica)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, laudo de exame anatomopatológico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: USTEQUINUMABE

Via de administração: EV, SC

Posologia: ustequinumabe 130 mg 4 frascos infundir EV em 1 hora. Após: ustequinumabe 90 mg aplicar subcutâneo nas semanas 8, 16 e 24.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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 para tratamento da RCU no SUS os medicamentos: ácido fólico, azatioprina, ciclosporina, infliximabe, hidrocortisona, mesalazina, prednisona, sulfassalazina e vedodolizumabe. Destes, se destaca o último que, segundo o PCDT, é recomendado para pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta, ou eram intolerantes à terapia convencional ou infliximabe (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).

O estudo UNIFI é único ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III que avaliou a eficácia deste medicamento em pacientes com RCU moderada a grave refratários ao tratamento convencional, ou ao tratamento com qualquer anticorpo anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) ou, ainda, ao tratamento com vedolizumabe (3). Os pacientes foram randomizados em três braços para induzir remissão (ustequinumabe 130 mg por via intravenosa (IV), 6 mg/kg IV ou placebo) e três braços para o tratamento de manutenção da remissão (ustequinumabe 90 mg por via subcutânea (SC) a cada 12 semanas, 90 mg SC a cada 8 semanas ou placebo SC). Aproximadamente metade dos participantes tinha história de falha terapêutica a anti-TNF e/ou vedolizumabe, sendo que 16,6% de toda a amostra era refratária a anti-TNF e vedolizumabe. Na 8ª semana de seguimento, análise de subgrupo da eficácia do tratamento de indução de pacientes com história de falha somente a anti-TNF (como a paciente em tela) identificou que 27/113 (23,9%) dos tratados com ustequinumabe (130 mg ou 6 mg/kg) atingiram remissão clínica versus 2/112 (1,8%) pacientes do grupo placebo – número necessário tratar (NNT) de 4,5.

Essa magnitude de efeito (i.e., o NNT) está em linha com meta-análise em rede que detectou que pacientes com doença inflamatória intestinal e história de falência primária a anti-TNF têm probabilidade 36% menor de atingir indução de remissão clínica com ustequinumabe como terapia de segunda linha – risco relativo de 0,64 (IC95% 0,52 a 0,80) (4).

Em relação ao tratamento de manutenção o estudo UNIFI demonstrou, na 44ª semana de seguimento, que 52/161 (32,3%) dos pacientes tratados (a cada 8 ou 12 semanas) sustentaram remissão clínica versus 15/88 (17,0%) dos tratados com placebo – NNT = 6,5 (3). Análise de subgrupo identificou que pacientes com história de falha a anti-TNF se beneficiaram do tratamento com ustequinumabe a cada 8 semanas (mas não a cada 12 semanas) – odds ratios (OR) para remissão clínica de 5,1 (IC95% 1,87 a 14,03) e 4,1 (IC95% 1,85 a 9,22) em falhados somente a anti-TNF e em falhados a pelo menos um anti-TNF independentemente de vedolizumabe, respectivamente.

Uma revisão sistemática com metanálises em rede demonstrou que infliximabe e vedolizumabe parecem ser os melhores fármacos biológicos de primeira linha para tratamento de indução de remissão clínica em pacientes com RCU (5). Além disso, a inclusão do ustequinumabe no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Retocolite Ulcerativa do Ministério da Saúde foi avaliada na consulta pública deste documento que concluiu “em pacientes com RCU moderada a grave, ustequinumabe é redundante como biofármaco de primeira e segunda linha visto que

este PCDT já endossa infliximabe e vedolizumabe para essas funções; vedolizumabe parece ser mais eficaz como biofármaco de segunda linha em ECRs independentes; ustequinumabe tem utilidade clínica discutível como biofármaco de terceira linha haja vista a ausência de demonstração de eficácia em pacientes refratários a vedolizumabe” (1).

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: Não favorável

Conclusão: A eficácia do ustequinumabe para indução e manutenção de remissão clínica de paciente com RCU moderada a grave nunca foi diretamente comparada a outros biofármacos por meio de ECR. O conhecimento vigente não permite sustentar que este fármaco seja superior ao infliximabe ou ao vedolizumabe (fármaco disponível no SUS) como tratamento de primeira ou segunda linha, seja para indução ou para manutenção de remissão clínica. Além disso, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Retocolite Ulcerativa do Ministério da Saúde, pacientes refratários a infliximabe (como a parte autora) podem ser tratados com vedolizumabe.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Retocolite Ulcerativa. Fevereiro de 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Retocolite_Ulcerativa_Final_514_2020.pdf

2 - Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. BMJ 2000, 320 (7242): 1119–23.

3 - Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019; 381(13): 1201–14.

4 - Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis 2018;12(6):635–43.

5 - Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47(2):162–75.

6 - National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance [TA633]. Published date: 17 June 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta633>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portadora de retocolite ulcerativa há 4 anos. Ainda, segundo estes laudos, a paciente já utilizou sulfassalazina, infliximabe e adalimumabe para o tratamento da retocolite ulcerativa sem resposta clínica adequada. Também é informado nos laudos que a paciente apresenta artrite psoriática. Apesar do medicamento pleiteado poder ser empregado nas duas condições clínicas manifestadas pela parte (RCU e psoríase/artrite psoriática), na presente manifestação técnica avaliaremos o seu emprego na RCU por conta da posologia pleiteada e pela própria especificação dos profissionais assistentes (quesito 8, pág 3 1_LAUDO9.pdf).

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon (1). A doença usualmente afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas (2). O principal sintoma da RCU é a diarreia com sangue. Sintomas associados como dor abdominal em cólica, tenesmo, urgência evacuatória e exsudato mucopurulento nas fezes podem acompanhar o quadro. Os casos mais graves são acompanhados de sintomas sistêmicos como febre, anemia e emagrecimento. Os sintomas tendem a variar conforme extensão da doença, evidenciando-se manifestações locais nos pacientes com proctite, enquanto pacientes com colite extensa apresentam usualmente febre, emagrecimento, perda sanguínea significativa e dor abdominal (1).

O objetivo principal do tratamento é atingir remissão clínica livre de corticoide e, posteriormente, manter a remissão em longo prazo, evitando recidivas. O tratamento compreende aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazina) orais e por via retal, corticoides, imunossupressores e terapia biológica, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão, sendo o maior objetivo atingir a remissão clínica livre de corticoide (1).