

Nota Técnica 75084

Data de conclusão: 06/05/2022 14:55:36

Paciente

Idade: 14 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Carazinho/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 75084

CID: K50.0 - Doença de Crohn do intestino delgado

Diagnóstico: 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, SC

Posologia: Indução: ustequinumabe 130 mg 3 frascos, aplicar endovenoso.
Manutenção: ustequinumabe 90 mg/1,0 ml, 1 seringa. Aplicação subcutânea 8/8 semanas após a indução endovenosa.

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 no SUS para tratamento de DC os 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 a 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, 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) avaliaram pacientes sem resposta ao tratamento desde o início, ou seja, não respondedores primários. Uma 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: remissão da doença de Crohn, com melhora dos sintomas clínicos.

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

Conclusão

Tecnologia: USTEQUINUMABE

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 intolerância 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_11_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. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.002. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31202609.

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- α Antagonist. *Pharmacoeconomics*. 2018 Jul;36(7):853-865.

7 - Hashash J, Rigueiro M. Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease. *UpToDate*. 2021. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-management-of-high-risk-adult-patients-with-moderate-to-severe-crohn-disease?search=ustekinumab&source=search_result&selectedTitle=3~78&usage_type=default&display_rank=2#H2120023105> Acesso em 24/08/2021.

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 laudo médico informando ser portador de doença de Crohn (DC) com diagnóstico há cerca de 5 anos. Já fez tratamento com os medicamentos azatioprina, metotrexato, sulfasalazina, mesalazina e corticosteróides sem resposta satisfatória. Iniciou, então, tratamento com anti-TNF, porém apresentou alergia cutânea. Pleiteia, então, o uso do medicamento ustekinumabe.

A DC é uma enfermidade crônica do trato digestivo, de origem auto-imune, podendo acometer qualquer porção da boca ao ânus, localizando-se principalmente no íleo (porção final do intestino delgado) e no cólon. A história natural da doença é de alternância entre períodos de atividade e períodos de remissão (1,2). O curso e a gravidade da doença são variáveis entre os seus portadores: em uma extremidade, está a doença leve, sem fístulas ou estenoses, com exacerbações infrequentes e bom controle de doença com uso de medicamentos que modulam levemente a resposta inflamatória; no outro lado está a doença grave, com exacerbações frequentes, podendo cursar com fístulas ou estenoses intestinais, diarreia de difícil controle, má absorção de nutrientes, internações e risco aumentado de óbito, havendo necessidade de tratamento com imunossuppressores de alta potência (2).

O tratamento divide-se nas fases de indução de remissão (isto é, aquisição de controle de doença em pacientes que estão com exacerbação de sintomas) e manutenção de remissão (isto é, manter a doença controlada naqueles que já adquiriram remissão). Nos casos graves, a indução pode ser feita com corticóides (p. ex: prednisona, hidrocortisona) ou imunobiológicos, isolados ou em combinação com imunomoduladores (azatioprina ou metotrexato) (1,2). Nas formas graves é bem estabelecida a indicação de imunobiológicos, que são anticorpos monoclonais com ação específica contra um determinado alvo do corpo (por exemplo, uma

proteína que participa da reação inflamatória auto-imune) (1,2). Os alvos dos imunobiológicos de primeira linha são os fatores de necrose tumoral (TNF, na sigla em inglês), chamados de anti-TNF. Os representantes dessa classe são infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol. Há outros alvos na doença de Crohn, que são abordados pelos imunobiológicos de segunda linha anti-integrina (vedolizumabe) e anti-interleucinas 12-23 (ustequinumabe) (1,2).