Nota Técnica 242187

Data de conclusão: 23/07/2024 13:17:53

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Borja/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana.

Tecnologia 242187

CID: K51.3 - Retossigmoidite ulcerativa (crônica)

Diagnóstico: Retossigmoidite ulcerativa (crônica).

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: SC

Posologia: Ustequinumabe 5mg/mL, solução injetável (1 unidade de 26mL) 1 embalagem Janssen-Cilag. Aplicar 3 frascos após reconstituição e diluição, via intravenosa, em infusão por no mínimo 1 hora. Tratamento de indução. 90mg/1mL, solução injetável (1 unidade de 1mL), uso contínuo Janssen-Cilag. Administrar 90mg, via subcutânea, a cada 12 semanas. iniciar após 8 semanas de aplicação endovenosa inicial. Tratamento de manutenção.

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: Ácido fólico, azatioprina, ciclosporina, hidrocortisona, infliximabe, mesalazina, prednisona, sulfassalazina, tofacitinibe e vedolizumabe (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-?), proteína-induzível por interferon-10 (IP-10) e interleucina-8 (IL-8) (2).
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. Após 8 semanas, aqueles que apresentaram resposta ao tratamento de indução eram novamente randomizados para três braços para o tratamento de manutenção: 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 e 16,6% de toda a amostra era refratária a anti-TNF e vedolizumabe.
Na 8ª semana de seguimento, a porcentagem de pacientes que tiveram remissão clínica entre os pacientes que receberam ustequinumabe 130 mg por via intravenosa foi de 15,6% vs. 15,5% nos que receberam 6 mg/kg vs. 5,3% dos que receberam placebo (P<0,001 para ambas as comparações). Dentre os refratários a anti-TNF e vedolizumabe os resultados demonstram menor magnitude de efeito: as proporções de pacientes que alcançaram remissão clínica na semana 8 foram maiores na dose de 130 mg (10,9%) e 6 mg/kg (10,3%) em comparação com os pacientes no grupo placebo (0%).
Entre os pacientes que tiveram uma resposta à terapia de indução e foram submetidos a uma segunda randomização, a porcentagem de pacientes que tiveram remissão clínica na semana 44 foi significativamente maior entre os pacientes designados para 90 mg de ustequinumabe subcutâneo a cada 12 semanas (38,4%) ou a cada 8 semanas (43,8%) do que entre aqueles atribuídos ao placebo (24,0%) (P=0,002 e P<0,001, respectivamente). Novamente, na população de pacientes refratários a anti-TNF e vedolizumabe esses resultados foram mais discretos: 33,3% para o uso a cada 8 semanas vs. 22,7% a cada 12 semanas e 14,8% para o grupo placebo.
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 (4). Além disso, conforme avaliação da inclusão do ustequinumabe, ainda no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde anterior para RCU em consulta pública concluiu-se que “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” (7).

A incidência de eventos adversos graves com ustequinumabe no ensaio clínico citado acima foi semelhante à do placebo. Ao longo de 52 semanas de exposição, houve duas mortes (uma por síndrome da angústia respiratória aguda e uma por hemorragia de varizes esofágicas) e sete casos de câncer entre 825 pacientes que receberam ustequinumabe e nenhuma morte e, ainda, um caso de câncer entre 319 pacientes que receberam placebo (3).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Ustequinumabe (indução)	130 MG SOL INJ3 INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26 ML		R$ 36.372,74	R$ 109.118,22
Ustequinumabe (manutenção)	90 MG SOL INJ4 CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML		R$ 25.181,11	R$ 100.724,44
TOTAL				R$ 209.842,66

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O ustequinumabe é produzido pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Stelara® nas formas farmacêuticas de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 130 mg e solução injetável subcutânea de 45 e 90 mg. O tratamento que está sendo pleiteado no processo inclui uma dose de ataque e uma depois um tratamento de manutenção. A tabela acima foi elaborada com dados da tabela CMED de novembro de 2023 e demonstra o custo no primeiro ano do tratamento prescrito.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o uso de ustequinumabe como uma opção para o tratamento da RCU moderada a severamente ativa em adultos quando a terapia convencional ou um agente biológico não pode ser tolerado, ou a doença respondeu de forma inadequada ou perdeu a resposta ao tratamento. Além disso, para incorporar esta recomendação a agência definiu que havia a necessidade de uma diminuição do preço do medicamento, para o tornar custo-efetivo (5).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda que o ustequinumabe seja utilizado para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada com perda resposta a, ou foram intolerantes a

qualquer terapia convencional ou biológica, ou têm contra-indicações médicas para tais terapias, somente se as seguintes condições forem atendidas: 1- o paciente deve ter alcançado resposta clínica à terapia de indução dentro de oito semanas para reembolso da terapia de manutenção; 2- a prescrição deve ser restrita aos gastroenterologistas; 3- o custo do medicamento não deve exceder o custo do plano de medicamentos do produto biológico mais barato atualmente reembolsado para RCU (6).
Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de ustequinumabe na condição em questão para a realidade brasileira.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Remissão clínica da RCU em cerca de 10% dos pacientes com a terapia de indução e em cerca de 30% destes na terapia de manutenção.

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 refratária a anti-TNF e vedolizumabe (como a parte autora) apresenta eficácia muito baixa (cerca de 10% de remissão em 8 semanas e manutenção dessa resposta em cerca de 30% daqueles que apresentarem alguma resposta ao tratamento). Por esta razão, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde não considera este medicamento uma opção no tratamento da RCU.
Por fim, o medicamento pleiteado apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, países de alta renda não o consideraram uma alternativa custo-efetiva. Portanto, é razoável inferir que o mesmo ocorra no Brasil, um país de renda média.

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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Retocolite Ulcerativa. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211230_relatorio__pcdt_retocolite_ulcerativa.pdf
2. Lexicomp. Ustekinumab: Drug information [Internet]. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ustekinumab-drug-information?search=ustequinumabe&source=panel_search_result&selectedTitle=1~82&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F6868003
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, 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.

5. 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
6. Canadian Drug Expert Committee. Ustekinumab. Published date: 16 July 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/ustekinumab-2
7. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação nº 514 de fevereiro de 2020. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_pcdt_retocolite_ulcerativa_final_514_2020.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portadora de retocolite ulcerativa idiopática há 5 anos, com pancolite severa (Mayo 3), apresentando diarreia mucosanguinolenta, desnutrição e anemia (Evento 1, LAUDO6; Evento 10, LAUDO2). Ainda, segundo os laudos, a paciente já utilizou infliximabe e vedolizumabe, sem resposta. No momento segue em uso de mesalazina e azatioprina em dose otimizada sem resposta clínica adequada. Paciente esteve internada por quatro dias (atendimento inicial 27/06/2023) por exacerbação de RTU por provável infecção por Clostridium. Foram anexados aos autos laudo histopatológico (07/08/2023) que apresenta achados compatíveis com colite ulcerativa; laudo de colonoscopia (23/07/2023) que atesta RCUI em atividade - pancolite (Montreal E3, Mayo 3), pólipo em cólon descendente pequeno e séssil,e pólipo em sigmóide médio e séssil; e laudo de endoscopia digestiva alta (27/06/2023) que traz como conclusão candidíase esofágica Kodsi II, aspectos endoscópicos compatíveis com atrofia moderada de duodeno. Nesse contexto, pleiteia o medicamento ustequinumabe (Evento 1, RECEIT7).
A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon. A doença usualmente afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normal entre as porções afetadas. O sintoma principal da RCU é a diarreia com sangue. Cerca de 90% dos pacientes apresentam hematoquezia (hemorragia retal) na apresentação. Sintomas associados, como dor abdominal em cólica, tenesmo (sensação de defecação incompleta), 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 a 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. Em até 10% dos casos, a apresentação ocorre com manifestações extraintestinais (MEI) (1)
O diagnóstico é estabelecido pela história clínica, exame físico, exames laboratoriais, exame endoscópico e achados histopatológicos. Os exames endoscópicos (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) são parte fundamental do diagnóstico e para classificação da doença. O tratamento da RCU consiste de aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossupressores, medicamentos biológicos e inibidores da Janus Kinase (JAK), e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, sendo o seu maior objetivo atingir a remissão livre de corticoide (1).