Nota Técnica 263864

Data de conclusão: 19/09/2024 16:34:30

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Feminino

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: 6ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 263864

CID: M79.3 - Paniculite não especificada

Diagnóstico: Paniculite não especificada

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: ADALIMUMABE

Via de administração: SC

Posologia: adalimumabe 40 mg, 4 amp/mês. Aplicar 2 ampolas (80 mg) de 15 em 15 dias. Uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ADALIMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Ibuprofeno, prednisona, metilprednisolona e dapsona.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ADALIMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ADALIMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ADALIMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante, que liga-se com alta afinidade e especificidade ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Atua neutralizando a função biológica do TNF-alfa, por meio do bloqueio da interação com os receptores de TNF, presentes na superfície celular. O TNF é uma citocina da resposta inflamatória e imune normal, que encontra-se elevada nas doenças inflamatórias. O adalimumabe também modula a respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo alterações nos níveis de moléculas de adesão, responsáveis pela migração de leucócitos. Este fármaco é administrado por injeção subcutânea, como monoterapia biológica (8,9).
Atualmente, na literatura científica não há ensaios clínicos randomizados que avaliam eficácia e segurança do uso de adalimumabe no tratamento da PN. As evidências disponíveis são uma extrapolação de achados provenientes de estudos e séries de casos (7), assim como da sumarização destes, através de revisões de literatura, que referem-se a outras dermatoses (9,14,15) ou terapias anti-TNF (16) e de forma mais escassa, outros subtipos de paniculites (4), contrastando com o caso em tela e sendo insuficiente para suportar a prática clínica. Ainda, cabe ressaltar que, devido às doenças sistêmicas compartilharem alguns mecanismos fisiopatológicos, não é raro ao utilizar uma terapia biológica, aprovada para o tratamento de uma doença primária, observar benefício secundário no manejo da doença associada (9). No entanto, a partir deste tipo de observação pontual, não é possível afirmar que tal terapia seja realmente segura e eficaz no tratamento da doença primária.
Um exemplo deste cenário é a revisão de literatura de Alexis et al (2005) (17), também referenciada nos autos do processo (Evento 1, OUT7, Página 1-7), que reuniu em torno de 48 estudos, sendo a maioria relatos e séries de casos, 1 ensaio clínico randomizado e 1 estudo piloto de braço único, propondo-se revisar a literatura científica, sobre o uso off-label dos anti-TNF, no tratamento de doenças dermatológicas. Ao todo, foi localizado 1 estudo série de caso (18), que relata o uso de infliximabe, como terapia anti-TNF, no tratamento de um paciente com paniculite (sem especificação de subtipo) associada a doença de Crohn, diferindo da tecnologia pleiteada e da condição da parte autora, como já destacado acima. Nesta revisão, não foi localizado nenhum estudo que utilizou adalimumabe como terapia dermatológica.
Portanto, o uso do adalimumabe para o tratamento do PN, é considerado off-label (8,10), isto é, não há aprovação para o uso, emitido por agências reguladoras, tampouco evidência científica de qualidade para embasar esta aprovação. Cabe ressaltar que, na prática clínica, o uso off-label, é uma condição que pode conferir eficácia incerta para o tratamento proposto, além de expor o paciente à ocorrência de possíveis eventos adversos desconhecidos, os quais não foram previamente estabelecidos em ensaios clínicos para este fim (11). Ainda, não pode deixar de ser mencionado que, representa uma preocupação emergente, abordada de forma menos expressiva por estudos científicos, a ocorrência de eventos adversos paradoxais, associados ao uso generalizado de agentes anti-TNF, comumente utilizados no tratamento de doenças autoimunes. Estes eventos, nada mais são do que novas ou exacerbação de

manifestações imunomediadas, que podem afetar diversos órgãos, paradoxalmente ao efeito positivo da terapia na doença alvo. A patogênese dos eventos paradoxais ainda é pouco conhecido, entretanto, sugere-se que há remodulação de citocinas e consequente superexpressão de algumas moléculas inflamatórias, levando a processo inflamatório e promovendo a ativação e amplificação de células T patogênicas, particularmente em indivíduos com predisposição genética (12,13).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Adalimumabe	40MG SOL INJ CT52 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL		R$ 4.098,02	R$ 213.097,04

* 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 adalimumabe é produzido e comercializado por diferentes laboratórios nas formas farmacêuticas de solução injetável para aplicação subcutânea em frascos de 40 mg, 50 mg e 100 mg. O tratamento que está sendo pleiteado no processo trata-se de dose fixa, com aplicação quinzenal, em uso contínuo. A tabela acima foi elaborada com dados da tabela CMED de janeiro de 2024 e demonstra o custo total no primeiro ano de tratamento da doença.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade para o uso da tecnologia na condição em questão, tampouco análise econômica emitida por agência reguladora nacional ou internacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Indeterminado no controle do processo inflamatório sistêmico relacionado à PN, na cicatrização das lesões e melhora dos sintomas clínicos.

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

Conclusão

Tecnologia: ADALIMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há ensaios clínicos randomizados que avaliam eficácia e segurança do uso de adalimumabe no tratamento da PN. As evidências disponíveis são uma extrapolação de achados provenientes de estudos de casos, majoritariamente, realizados em pacientes com outros subtipos de paniculites ou sobre paniculite como manifestação associada a uma doença

autoimune primária, ambas condições diferem do caso em tela e não representam achados de eficácia para o tratamento pleiteado. Além disso, a segurança do adalimumabe no tratamento da PN, ainda não foi testada, nem está aprovada para o uso.
Por fim, considera-se que, devido ao elevado custo da tecnologia pleiteada e, consequente, alto impacto orçamentário no sistema, em um cenário de benefício clínico indeterminado, um parecer diferente do emitido nesta nota técnica, significaria prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade, acarretando prováveis prejuízos indiretos à população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - Lee L. Panniculitis: Recognition and diagnosis. UpToDate. Topic 13780, version 11.0. 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/panniculitis-recognition-and-diagnosis?search=Neutrophilic%20panniculitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2 - Safi R, El Hasbani G, Bardawil T, Abbas O, Kibbi AG, Nassar D. Investigating the presence of neutrophil extracellular traps in septal and lobular cutaneous panniculitides. Int J Dermatol. 2021;60(6):724-729. doi:10.1111/ijd.15450
3 - Filosa A, Filosa G. Neutrophilic dermatoses: a broad spectrum of disease. G Ital Dermatol Venereol. 2018;153(2):265-272. doi:10.23736/S0392-0488.18.05841-8
4 - Cohen AJ, Gleason LK, Bhatti SA, Nikbakht N. Neutrophilic panniculitis associated with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm: a case report and literature review. Int J Dermatol Venereol. 2023;6(3):168-171. doi:10.1097/jd9.0000000000000286
5 - Sutra-Loubet C, Carlotti A, Guillemette J, Wallach D. Neutrophilic panniculitis. J Am Acad Dermatol. 2004;50(2):280-285. doi:10.1016/j.jaad.2003.10.006
6 - Mello RB. Estudo clínico-molecular de doenças autoinflamatórias associadas às dermatoses neutrofílicas: uma série de casos. [dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. 2021. 82f. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/38276/7/Disserta%C3%A7%C3%A3oRenanBernardesCFCEcorrigido.pdf
7 - Letkova K, Uhrinova A, Bartosova Z, Minarikova Z, Vacula I, Babal P. Idiopatic lobular necrotizing paniculitis. Bratisl Lek Listy. 2014;115(6):377-380. doi:10.4149/bll_2014_074
8 - HUMIRA AC (adalimumabe). [Bula]. São Paulo: AbbVie Farmacêutica Ltda. 2023.
9 - Hong JJ, Hadeler EK, Mosca ML, Brownstone ND, Bhutani T, Liao WJ. Off-label uses of TNF-a inhibitors and IL-12/23 inhibitors in dermatology. Dermatol Online J. 2021;27(11):10.5070/D3271156085. doi:10.5070/D3271156085
10 - Hashash J, Regueiro M. Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease. UpToDate. 2023. 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>
11 - Uso off label: erro ou necessidade?. Rev Saúde Pública. 2012;46(2):395-397. doi:10.1590/S0034-89102012000200026
12 - Lopetuso LR, Cuomo C, Mignini I, Gasbarrini A, Papa A. Focus on Anti-Tumour Necrosis Factor (TNF)-?-Related Autoimmune Diseases. Int J Mol Sci. 2023 May 3;24(9):8187. doi: 10.3390/ijms24098187.

13 - Brunasso AM, Aberer W, Massone C. New onset of dermatomyositis/polymyositis during anti-TNF-? therapies: a systematic literature review. ScientificWorldJournal. 2014 Jan 29;2014:179180. doi: 10.1155/2014/179180.
14 - Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. Am J Clin Dermatol. 2009;10(5):301-312. doi:10.2165/11310730-000000000-00000
15 -Ben Abdallah H, Fogh K, Bech R. Pyoderma gangrenosum and tumour necrosis factor alpha inhibitors: A semi-systematic review. Int Wound J. 2019;16(2):511-521. doi:10.1111/iwj.13067
16 - Al-Niaimi F, Clark C, Thorrat A, Burden AD. Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab. Br J Dermatol. 2009;161(3):691-692. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09295.x
17 - Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF-a therapies. J Cutan Med Surg. 2005;9(6):296-302. doi:10.1007/s10227-005-0110-7
18 - Drosou A, Kirsner RS, Welsh E, Sullivan TP, Kerdel FA. Use of infliximab, an anti-tumor necrosis alpha antibody, for inflammatory dermatoses. J Cutan Med Surg. 2003;7(5):382-386. doi:10.1007/s10227-002-0134-1

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 paniculite neutrofílica, desde de 2016, com lesões refratárias a diversas terapias (Evento 1, LAUDO2, Página 1-3; LAUDO3, Página 1; Evento 15, LAUDO3, Página 1; Evento 18, ATESTMED2, Página 1). É descrito tratamentos prévios com metotrexato e dapsona, ambos suspensos devido à ocorrência de efeitos adversos como parestesia e cansaço; e anemia, respectivamente. Com o uso de azatioprina em associação à colchicina, obteve resposta parcial. Em março de 2023, após concessão de antecipação de tutela, a parte iniciou o tratamento com adalimumabe, em doses de 40 mg, a cada quinze dias. Posteriormente, em outubro de 2023, diante da ausência de controle das lesões, que evidenciaram doença em atividade, foi prescrito aumento de dose, para 80 mg a cada 15 dias (Evento 23, DESPADEC1, Página 1-5; Evento 87, OUT2, Página 2-4). Neste contexto é pleiteado a continuidade do tratamento com adalimumabe.

Paniculite é um termo utilizado para designar um grupo heterogêneo de dermatoses inflamatórias, em que o sítio primário da inflamação localiza-se na gordura subcutânea (1). Há presença de infiltrado inflamatório neutrofílico, linfocítico, histiocítico ou misto, conforme a etiologia da paniculite e gravidade das lesões (2). A paniculite neutrofílica (PN) é considerada um subtipo raro de dermatose neutrofílica e apresenta-se na forma de nódulos inflamatórios e dolorosos, secundários à presença de infiltrado neutrofílico nos lóbulos gordurosos, acompanhados de sinais e sintomas como febre recorrente, artralgia e fadiga, além da ausência de infecção (3-5). Pode ocorrer também vasculite, dependendo da etiologia da PN (2).

A fisiopatologia desta condição ainda é pouco conhecida, sugerindo-se que há recrutamento anômalo de neutrófilos, associado à regulação deficiente da resposta inflamatória, via hiperativação do inflamassomo e liberação de IL-1?, que resultam na infiltração neutrofílica (6). É uma doença, geralmente, associada às síndromes mielodisplásicas, justificando a investigação de doenças hematológicas, em pacientes com diagnóstico recente de PN (3-5). Entretanto, também é descrita como manifestação cutânea associada a doenças

autoinflamatórias (6). No caso em tela, destaca-se que não há relato sobre a presença de doença primária, sugerindo etiologia idiopática.
O tratamento consiste na supressão da inflamação e cicatrização das lesões, assim como no controle a longo prazo da doença associada, quando houver. Cabe ressaltar que, não há diretriz terapêutica, que oriente o tratamento mais eficaz, baseada em evidência. Além disso, a literatura científica sobre PN é escassa. Em geral, terapia farmacológica envolve o uso de corticosteroides sistêmicos como primeira linha (prednisona, metilprednisolona e prednisolona), seguido de imunossupressores (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida e ciclosporina). O uso de anti-inflamatórios também é considerado uma alternativa terapêutica (5,7).