Nota Técnica 286465

Data de conclusão: 26/11/2024 11:11:00

Paciente

Idade: 35 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/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 Caxias do Sul

Tecnologia 286465

CID: K50 - Doença de Crohn [enterite regional]

Diagnóstico: Doença de Crohn (enterite regional).

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: IV/SC

Posologia: Dose de indução: ustequinumabe 130 mg, 2 ampolas, por via intravenosa.
Dose de manutenção: ustequinumabe 90 mg, a cada 8 semanas, por via subcutânea.

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 sabe

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). Ressalta-se que, para o caso em tela, a partir da trajetória terapêutica descrita nos laudos médicos, não restam alternativas disponíveis no SUS.

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 (UST) 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). Dessa forma, o mecanismo de ação deste fármaco difere daqueles chamados de anti-TNF, disponíveis no SUS para o tratamento da DC (4).
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 um ou mais 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').
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?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 (5). 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, evidência que suporta a estratégia de esgotar as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS. 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 (6). 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%).

Em seu relatório (3), a CONITEC fez ampla revisão da literatura. Foram incluídos 13 estudos nesta revisão sistemática (RS), seis RS com metanálise e sete Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs). Dentre os efeitos desejáveis, o UST demonstrou superar o placebo para obtenção de resposta clínica e remissão clínica em pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. Contudo, UST não apresentou benefícios adicionais ao ser comparado com o adalimumabe (ADA), infliximabe (IFX) e certolizumabe (CZP). Com relação ao perfil de segurança, o UST se assemelhou a todos os comparadores. Foi encontrado um estudo abordando a melhora na qualidade de vida de pacientes com DC ativa moderada a grave em uso de UST comparado ao placebo. Ainda, é importante destacar que não foram encontrados estudos que abordassem o uso de UST para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF. Em geral, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada alta ao comparar UST com placebo. Já para os anti-TNFs, a avaliação da certeza geral da evidência, a partir das metanálises em rede incluídas, revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança foram considerados com nível de confiança moderado.

Na análise do demandante externo, os 6 estudos de fase 3 incluídos sugerem que o UST atende a uma necessidade médica atual não atendida, fornecendo uma opção de tratamento adicional para pacientes com DC ativa moderada a grave com um novo mecanismo de ação que pode induzir e manter a resposta e remissão clínica e, como consequência, melhorar a QVRS do paciente, ao mesmo tempo em que fornece um esquema de dosagem minimamente invasivo.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Ustequinumabe (indução)	130 MG SOL INJ2 INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26 ML		R$ 36.372,74	R$ 72.745,48
Ustequinumabe (manutenção)	90 MG SOL INJ6 CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP		R$ 25.181,11	R$ 151.086,66

SEGURANÇA X 1
ML

Valor total do tratamento (primeiro ano): R$ 223.832,14

* 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 mg e 90 mg. O tratamento que está sendo pleiteado no processo inclui uma dose de ataque e, posteriormente, um tratamento de manutenção. 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.
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 DC moderada a severamente ativa, em pacientes que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou a um inibidor de TNF alfa ou tenham contra-indicações para tais terapias. O tratamento com este fármaco deve ser feito até a falha do tratamento (incluindo a necessidade de cirurgia) ou até 12 meses após o início do tratamento, o que for menor. Após este período, a resposta ao tratamento deve ser avaliada para decidir sobre a continuidade. Em relação a avaliação de custo efetividade, o comitê observou que o ustequinumabe dominou outros tratamentos biológicos (ou seja, custou menos e resultou em mais anos de vida ajustados à qualidade [QALYs]), tanto na população com falha ao tratamento convencional quanto naqueles que falharam ao tratamento com anti-TNF alfa (7).
A CONITEC, em outubro de 2023, publicou a versão preliminar do relatório de avaliação técnica, sobre o uso do ustequinumabe para o tratamento de pacientes com DC ativa moderada a grave (3), deliberando por unanimidade a recomendação desfavorável à incorporação no SUS, posteriormente encaminhada à consulta pública. Para esta decisão, foram considerados a razão de custo-efetividade e o elevado impacto orçamentário, apesar da demanda envolver uma população descoberta pelo PCDT e haver evidências de benefícios clínicos para esta tecnologia. Na análise de custo efetividade, o ustequinumabe demonstrou maior eficácia e maior custo total de tratamento, quando comparado à terapia padrão (azatioprina, corticosteroide e metotrexato), em pacientes com indicação de terapia biológica e contraindicação aos anti-TNF, com uma razão de custo-efetividade (RCEI) de R$ 198.367,38 para anos de vida ganho ajustado pela qualidade (QALY) ganho e R$ 280.170,43 para remissão clínica ganho, ambos valores acima do limiar estabelecido pela CONITEC (limiar de R$ 40 mil e 35 mil, respectivamente). Quando o ustequinumabe foi comparado a adalimumabe e certolizumabe, em pacientes com indicação de terapia biológica e falha ou intolerância a um anti-TNF, novamente apresentou maiores benefício clínico e custo total de tratamento, para QALY ganho (RCEI de R$ 56.733,30 e R$ 60.783,61, respectivamente) e remissão clínica ganha (RCEI de R$ 392.587,42 e R$ 25.311,25, respectivamente). Entretanto em comparação

com o IFX foi observada maior efetividade e menor custo (R$ -153.545,35 para QALY ganho e R$ -66.217,02 para remissão clínica ganha). A análise de impacto orçamentário, em 5 anos, em um cenário conservador indicou valor acumulado aproximado de R$ 1,60 milhões para pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e contraindicação aos anti-TNF, e de R$ 33,42 milhões para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e falha ou intolerância aos anti-TNF.
Em um estudo polonês, o uso de ustequinumabe após uso de anti-TNF levou a um ganho de 0,36 anos de vida ajustados para qualidade (QALYs) com um custo adicional de € 6.593,82 euros, resultando numa taxa incremental de custo efetividade (ICER) de € 18.878,00 por QALY ganho (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de remissão e controle da doença de Crohn, com melhora dos sintomas clínicos.

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

Conclusão

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A doença de Crohn representa uma condição crônica, de importante morbimortalidade, com tratamento baseado no manejo dos sintomas. As evidências científicas disponíveis são de boa qualidade e indicam que o tratamento com ustequinumabe pode resultar em benefício clínico, em pacientes com DC ativa moderada a grave e indicação de terapia biológica, que apresentaram falha ou intolerância aos anti-TNF, como o caso em tela. Da mesma forma, no relatório preliminar emitido pela CONITEC, foi reconhecido a superioridade da tecnologia em relação ao placebo, para esse mesmo grupo de pacientes, na obtenção de resposta e remissão clínica. Este relatório descreve ainda que, na avaliação da certeza geral da evidência, o nível de confiança foi moderado, tanto para o desfecho de eficácia, quanto de segurança, quando o ustequinumabe foi comparado aos anti-TNFs.
Além disso, a avaliação econômica da tecnologia no cenário nacional, em comparação ao uso do infliximabe, última terapia utilizada pela parte, demonstrou maior efetividade e menor custo. Ademais, análises econômicas de outros países indicaram que a estratégia de utilizar o ustequinumabe é custo-efetiva.
Assim, considerando que esta tecnologia encontra-se incorporada ao sistema público de saúde, porém para outras condições distintas do caso em tela, as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS foram esgotadas e o relatório da CONITEC tem caráter preliminar, justifica-se o parecer favorável descrito nesta nota técnica.

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 ttp://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 - CONITEC. Ustequinumabe para tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave. Relatório Preliminar de Recomendação. 2023. Disponível em: www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/relatorio-de-recomendacao-ustequinumabe-para-o-tratamento-de-pacientes-com-doenca-de-crohn-ativa-moderada-a-grave
4 - 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>
5 - 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.
6 - Engel T, Yung DE, Ma C, Pariente B, WIls 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.
7 - 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
8 - Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor-? Antagonist. Pharmacoeconomics. 2018 Jul;36(7):853-865.

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 (Evento 1, LAUDO5, Página 1-8; Evento 13, LAUDO2, LAUDO3, LAUDO4) informando ser portadora de doença de Crohn, desde de 2018, com intensidade moderada a grave (índice de Harvey-Bradshaw de 10), refratária à terapia imunobiológica. Realizou colectomía total, seguida de protectomia com ileostomía definitiva. Atualmente apresenta manifestação da doença em intestino delgado. Possui histórico de crises recorrentes da doença, com necessidade de internação hospitalar para controle de dor e aporte nutricional. É relatado que, com o uso das terapias prévias, não foi obtida a remissão da doença, sendo elas: prednisona, azatioprina, mesalazina e adalimumabe (por 6 meses, até março de 2020). Ainda, com o uso de infliximabe, por 3 anos, até março de 2023, não alcançou a resposta adequada. Não fica claro nos autos do processo, qual terapia encontra-se em uso neste momento. Em novembro de 2023, a parte apresentava dor abdominal e pélvica, limitante para as atividades diárias, com suspeita de abscesso pélvico, secundário ao procedimento de protectomia. Nesse contexto, é pleiteado o tratamento com ustequinumabe.
A doença de Crohn (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 imunossupressores 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 corticoides (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).