Nota Técnica 317606

Data de conclusão: 26/02/2025 15:01:48

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: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 317606-A

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: USTEQUINUMABE

Via de administração: SC

Posologia: Ustequinumabe 130mg/26ml solução injetável 5mg. Indução: aplicar 90mg via SC na semana 0 e na semana 4. Manutenção: aplicar 90mg via SC a cada 12 semanas.

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? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticoterapia e colchicina.

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).
Há raros relatos de caso avaliando o uso da medicação nas dermatoses neutrofílicas associadas à doença de Crohn (DC), uma condição para a qual o ustequinumabe foi avaliado em ensaios clínicos randomizados.
Considerando as dermatoses neutrofílicas associadas à DC, uma série de casos demonstrou 7 pacientes com a condição. Destes, 6 haviam recebido previamente antagonistas do TNF-alfa. Os pacientes receberam ustequinumabe 90mg a cada 8 semanas; após 16 semanas, 6 dos 7 pacientes apresentaram remissão da condição dermatológica, sendo resposta completa em 4 casos e parcial em 2 casos (4). Relatos de casos avaliando o uso da medicação no pioderma gangrenoso também demonstraram efeito semelhante, com remissão de doença em 3 casos descritos (5). Não encontramos estudos avaliando o uso de ustequinumabe no contexto específico da paniculite neutrofílica sem associação com DC, tampouco ensaios clínicos controlados do uso da medicação em condições dermatológicas.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Ustequinumabe	90 MG SOL INJ6 CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML		R$ 25.181,11	R$ 151.086,66

* 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 130 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 abril de 2024 e demonstra o custo total no primeiro ano de tratamento da doença.

Não foram localizadas avaliações econômicas no cenário brasileiro para a condição em questão. Além disso, não foram localizadas avaliações em agências internacionais como a Scottish Medicines Consortium (SMC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ou Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado no caso em tela.

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

Conclusão

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O corpo de evidências para a prescrição de ustequinumabe no caso em tela é muito frágil; os escassos estudos disponíveis consistem em séries de casos avaliando o uso da medicação para uma condição distinta da condição em tela, sem grupo comparador. Portanto, não resta claro qual seria o efeito esperado no uso da medicação no contexto de paniculite neutrofílica. Por fim, é descrito no processo que a paciente já fez uso de azatioprina, sem resposta clínica, e não resta claro se a paciente esgotou as alternativas do SUS, considerando que não é descrito uso prévio de corticoterapia.
Ainda, trata-se de medicação de alto custo; é possível afirmar que a tecnologia provavelmente apresenta perfil desfavorável de custo-efetividade, além de apresentar alto impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, o que pode acarretar prejuízo indireto 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. Panniculitis: Recognition and diagnosis. UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/panniculitis-recognition-and-diagnosis
2. Marzano AV, Ortega-Loayza AG, Heath M, Morse D, Genovese G, Cugno M. Mechanisms of Inflammation in Neutrophil-Mediated Skin Diseases. Front Immunol. 2019;10:1059. Published 2019 May 8. doi:10.3389/fimmu.2019.01059
3. Llamas-Velasco M, Fraga J, Sánchez-Schmidt JM, et al. Neutrophilic Infiltrates in Panniculitis: Comprehensive Review and Diagnostic Algorithm Proposal. Am J Dermatopathol. 2020;42(10):717-730. doi:10.1097/DAD.0000000000001597
4. de Risi-Pugliese T, Seksik P, Bouaziz JD, et al. Ustekinumab treatment for neutrophilic dermatoses associated with Crohn's disease: A multicenter retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(3):781-784. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.065
5. Low ZM, Mar A. Treatment of severe recalcitrant pyoderma gangrenosum with ustekinumab. Australas J Dermatol. 2018;59(2):131-134. doi:10.1111/ajd.12744

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com paniculite neutrofílica em atividade; não há informações sobre diagnóstico e tempo da condição. A paciente foi submetida a tratamento com metotrexato, apresentando efeitos adversos (em laudo, constam parestesias e cansaço), dapsona, à qual apresentou anemia, e azatioprina em associação com colchicina, sem resposta adequada. Fez uso de adalimumabe sem controle de doença. Neste contexto, pleiteia azatioprina em associação com ustequinumabe. Esta nota técnica versará sobre o uso do ustequinumabe na paniculite neutrofílica.
A paniculite é uma inflamação no tecido subcutâneo; ela pode se apresentar de forma isolada ou em associação com uma doença sistêmica, como lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behçet, poliarterite nodosa, trauma, doenças de depósito e neoplasias, entre outras. Clinicamente, a paniculite se manifesta com nódulos eritematosos abaixo da derme; úlceras, atrofia, esclerose e dor podem estar presentes. Idealmente, o diagnóstico deve ser confirmado por biópsia e condições comumente associadas a paniculites devem ser excluídas no diagnóstico diferencial (1).
Há diferentes tipos de paniculite; a neutrofílica é caracterizada por um infiltrado neutrofílico denso na pele, sem sinais de infecção, e costuma estar associada à síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, doença de Behçet, entre outros. O manejo inclui tratamento com corticosteroides, colchicina, ciclosporina, dapsona e agentes anti-TNF (2, 3).

Tecnologia 317606-B

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: AZATIOPRINA

Via de administração: VO

Posologia: azatioprina 50 mg - 30 cp. Tomar 1 cp uma vez ao dia.

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: AZATIOPRINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticoterapia e colchicina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AZATIOPRINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: AZATIOPRINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: AZATIOPRINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A azatioprina é um pró?fármaco rapidamente convertido em 6?mercaptopurina (6?MP) por meio da via do metabolismo das purinas; seus efeitos terapêuticos são derivados do antimetabolismo das purinas (4). Como um análogo da purina, ela inibe a produção de DNA e exerce efeitos em células com alta taxa de proliferação (ou seja, linfócitos T e B) (5). Atualmente, ela é amplamente utilizada como imunomodulador, imunossupressor e agente poupador de esteróides (6).
Não encontramos estudos avaliando o uso da azatioprina em paniculites e em dermatose neutrofílica. Há relatos de caso de dermatose neutrofílica e síndrome de Sweet induzida por azatioprina (7-9). Não há diretrizes sobre a condição; em revisões sobre a doença, azatioprina não é descrita como uma opção de tratamento (3, 10, 11).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
AZATIOPRINA	50 MG COM CX8 ENV AL POLIET X 50		R$ 98.79	R$ 790,32

* 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.
A azatioprina é comercializada no Brasil por diversos laboratórios em comprimidos de 50 mg. Em consulta à tabela CMED, em abril de 2024, selecionou-se a opção mais econômica.
Não foram localizadas avaliações econômicas no cenário brasileiro para a condição em questão. Além disso, não foram localizadas avaliações em agências internacionais como a Scottish Medicines Consortium (SMC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ou Canada’s Drug and Health Technology Agency (CADTH).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado.

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

Conclusão

Tecnologia: AZATIOPRINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não encontramos evidências que embasem a prescrição de azatioprina no caso em tela; portanto, não resta claro qual seria o efeito esperado como o uso deste medicamento para tratamento de paniculite neutrofílica.
Por fim, é descrito no processo que a paciente já fez uso de azatioprina, sem resposta clínica, e não resta claro se a paciente esgotou as alternativas do SUS, considerando que não é descrito

uso prévio de corticoterapia.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Panniculitis: Recognition and diagnosis. UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/panniculitis-recognition-and-diagnosis
2. Marzano AV, Ortega-Loayza AG, Heath M, Morse D, Genovese G, Cugno M. Mechanisms of Inflammation in Neutrophil-Mediated Skin Diseases. Front Immunol. 2019;10:1059. Published 2019 May 8. doi:10.3389/fimmu.2019.01059
3. Llamas-Velasco M, Fraga J, Sánchez-Schmidt JM, et al. Neutrophilic Infiltrates in Panniculitis: Comprehensive Review and Diagnostic Algorithm Proposal. Am J Dermatopathol. 2020;42(10):717-730. doi:10.1097/DAD.0000000000001597
4. Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CMJM, van der Schroeff JG, van Everdingen JJE, Spuls PI. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. Arch Dermatol. 2011;147:474–488. doi: 10.1001/archdermatol.2011.79. Cited: in: : PMID: 21482898.
5. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, Chamlin SL, Cooper KD, Feldman SR, Hanifin JM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71:327–349. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030. Cited: in: : PMID: 24813298.
6. Chavez?Alvarez S, Herz?Ruelas M, Villarreal?Martinez A, Ocampo?Candiani J, Garza?Garza R, Gomez?Flores M. Azatioprina: usos em dermatologia. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2020;95:731-6.
7. Fan Z, He Y, Sun W, Li Z, Ye C, Wang C. Clinical characteristics, diagnosis and management of Sweet syndrome induced by azathioprine. Clin Exp Med. 2023;23(7):3581-3587. doi:10.1007/s10238-023-01135-9
8. McNally A, Ibbetson J, Sidhu S. Azathioprine-induced Sweet's syndrome: A case series and review of the literature. Australas J Dermatol. 2017;58(1):53-57. doi:10.1111/ajd.12383
9. Martin S, Trenque T, Herlem E, Boulay C, Pizzoglio V, Azzouz B. Drug-induced Sweet's syndrome: A case/non-case study in the French pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol. Published online August 9, 2023. doi:10.1111/bcp.15873
11. 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
12. Bugaut H, Barete S, Bagot M, et al. Neutrophilic dermatosis and hidradenitis suppurativa in patients with Behçet's disease: A neutrophilic disease in the spectrum of autoinflammatory syndromes. Semin Arthritis Rheum. 2023;61:152224. doi:10.1016/j.semarthrit.2023.152224

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com paniculite neutrofílica em atividade; não há informações sobre diagnóstico e tempo da condição. A paciente foi submetida a tratamento com metotrexato, apresentando efeitos adversos (em laudo, constam parestesias e cansaço), dapsona, à qual apresentou anemia, e azatioprina em associação com colchicina, sem

resposta adequada. Fez uso de adalimumabe sem controle de doença. Neste contexto, pleiteia azatioprina em associação com ustequinumabe. Esta nota técnica versará sobre o uso da azatioprina na paniculite neutrofílica.

A paniculite é uma inflamação no tecido subcutâneo; ela pode se apresentar de forma isolada ou em associação com uma doença sistêmica, como lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behçet, poliarterite nodosa, trauma, doenças de depósito e neoplasias, entre outras. Clinicamente, a paniculite se manifesta com nódulos eritematosos abaixo da derme; úlceras, atrofia, esclerose e dor podem estar presentes. Idealmente, o diagnóstico deve ser confirmado por biópsia e condições comumente associadas a paniculites devem ser excluídas no diagnóstico diferencial (1).

Há diferentes tipos de paniculite; a neutrofílica é caracterizada por um infiltrado neutrofílico denso na pele, sem sinais de infecção, e costuma estar em associação com síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, doença de Behçet, entre outros. O manejo inclui tratamento com corticosteroides, colchicina, ciclosporina, dapsona e agentes anti-TNF (2, 3).