Nota Técnica 350635

Data de conclusão: 20/05/2025 17:15:16

Paciente

Idade: 17 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: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 350635

CID: K50.8 - Outra forma de doença de Crohn

Diagnóstico: Outra forma de 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: intravenosa

Posologia: ustequinumabe 130mg no 1° mês e 90mg no 2°, 4° e 6° mês.

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 efetivamente disponíveis no SUS para tratamento de DC os medicamentos sulfassalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e 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-?), 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 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] ?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 número necessário para tratar (NNT) (considerando uma taxa de resposta média de 50% ao tratamento ativo) foi de aproximadamente 7. Este conjunto de estudos tem boa qualidade metodológica e apresenta baixo risco de viés. Como potenciais limitações, cita-se o fato do estudo ter sido conduzido com verba da indústria farmacêutica que produz e vende o medicamento, além de ter excluído os pacientes mais graves (com pontuação no escore CDAI > 450).

Uma revisão sistemática (RS) 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 (ECRs), 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) foram conduzidos em pacientes sem resposta ao tratamento desde o início, ou seja, não respondedores primários. Considera-se uma limitação dessa análise, o fato de não ter sido 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 RS 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 recente relatório (3), a Conitec fez ampla revisão da literatura. Foram incluídos 13 estudos, sendo 6 RS com metanálise e 7 ECRs. Dentre os efeitos desejáveis, o ustequinumabe 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 falha ou intolerância aos anti-TNF. Contudo, ustequinumabe não apresentou benefícios adicionais quando comparado ao adalimumabe (ADA), infliximabe (IFX) e certolizumabe (CZP). Com relação ao perfil de segurança, o ustequinumabe 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 ustequinumabe comparado ao placebo. Ainda, é importante destacar que não foram encontrados estudos que abordassem o uso de ustequinumabe para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contraindicação aos anti-TNF. Em geral, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada alta ao comparar ustequinumabe 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 ustequinumabe atende a uma necessidade médica atual não atendida, fornecendo uma opção de tratamento adicional para pacientes com DC ativa moderada a grave, por meio de um novo mecanismo de ação, que requer um esquema de dosagem minimamente invasivo e pode induzir e manter a resposta e remissão clínica e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida do paciente.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Ustequinumabe	130 MG SOL INJ3 INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26 ML		R$ 38.009,51	R$ 114.028,53
	90 MG SOL INJ5 CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML		R$ 10.087,42	R$ 50.437,10

Total R$ 164.465,63

* 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 comercializado 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 é uma dose de 390mg (3 frascos de 130mg) de indução e, posteriormente, uma dose de 90mg a cada dois meses no tratamento de manutenção. A tabela acima foi elaborada com dados da tabela CMED de setembro 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).
Em Janeiro de 2024, a Portaria SECTICS/MS nº1, torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do SUS, o ustequinumabe para o tratamento de pacientes com DC ativa moderada a grave (3), em concordância à deliberação unânime e favorável emitida pela Conitec. Entretanto, esta decisão foi condicionada à doação de doses de indução, com potencial revisão da proposta comercial junto à empresa, caso não seja possível a efetivação da incorporação aprovada. Além disso, foi proposto pelo fabricante redução no custo da ampola de 45mg, que levaria a uma consequente redução no custo de tratamento inicialmente apresentado (de R$ 3.208,84 para R$ 3.054,84). Assim, uma nova análise econômica foi realizada, considerando um cenário com redução de custo do tratamento de manutenção (análise 1) e outro, mais econômico, com redução de custo do tratamento de manutenção, associado ao custo de indução fornecido pela indústria (análise 2), comparados ao cenário preliminar, livre de qualquer acordo comercial. Em ambas análises foi demonstrada redução na razão custo-efetividade incremental (RCEI) por QALY ganho e por remissão clínica, assim como no impacto orçamentário de 4,5% e 12,6% (análise 1 e 2, respectivamente), ao comparar ustequinumabe versus a terapia padrão para indivíduos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contraindicação aos anti-TNF. Quando o ustequinumabe foi comparado aos anti-TNFs (ADA, CZP e IFX), observou-se novamente redução do RCEI por QALY ganho e remissão clínica evitada e impacto orçamentário reduzido de 7,0% e 19,7% nas análises 1 e 2, respectivamente. Dessa forma, os parâmetros de custo-efetividade ficaram dentro do limiar da CONITEC (R$ 120 mil) previsto para o ano de 2022, ano base para o cálculo desta análise

econômica.
Cabe informar que, com a recomendação Conitec favorável à incorporação do ustequinumabe para tratamento da Doença de Crohn, e subsequente publicação de portaria ministerial celebrando a incorporação, o passo seguinte foi a pactuação do financiamento da tecnologia em reunião da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), realizada em 21 de março de 2024. Na ocasião foi pactuada a incorporação da tecnologia pleiteada ao grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o que significa que a responsabilidade pelo financiamento e compra é da União, enquanto a responsabilidade pela dispensação é das Secretarias Estaduais de Saúde. Na mesma reunião foi informado que a negociação de preço entre o Ministério da Saúde com a fabricante do ustequinumabe representa uma redução de 76% no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) em relação ao preço que é pago pelo mesmo produto para cumprimento de ações judiciais. Tal fato reforça a premissa de que a incorporação de medicamentos ao SUS se caracteriza, também, como uma importante ferramenta de economicidade.
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: remissão da doença de Crohn, com melhora dos sintomas clínicos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Conclusão Justificada: Não 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 ativa moderada a grave, entretanto não há qualquer menção de doença em atividade ou falha ao tratamento atual no caso em tela.
Quanto à complicação infecciosa de 2022 em vigência do tratamento combinado de infliximabe e azatioprina, destacamos que a parte continuou utilizando o tratamento e consideramos inusitada a indicação de troca de tratamento passados dois anos da ocorrência adversa e sem a apresentação de novos comemorativos clínicos.
Por fim, cabe ainda destacar que o histórico de tuberculose não é contraindicação a manutenção de infliximabe, especialmente se o quadro foi devidamente tratado. E que a atenção clínica especial a infecções oportunistas, como a tuberculose, é uma recomendação praticamente universal aos imunobiológicos, inclusive ao ustequinumabe pleiteado em processo, mesmo que o risco seja menor que na classe dos anti-TNF (a qual o infliximabe pertence).

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: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.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 de Recomendação n° 864. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240123_relatorio_864_ustequinumabe.pdf
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: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme descrito em atestado médico, a parte autora, com 15 anos de idade, apresenta diagnóstico de Doença de Crohn (CID-10 K50.8) (LAUDO6, Página 1). É relatado o uso prévio de infliximabe e azatioprina, com boa resposta inicial. Todavia, em 2022 apresentou complicação infecciosa grave com tuberculose, tratada em internação hospitalar. Pleiteia portanto substituição do tratamento por ustequinumabe com a justificativa de que a complicação ocorrida contraindica a manutenção da combinação infliximabe e azatioprina (Evento 16, LAUDO2, Página 1). Apesar disso, em consulta ao sistema AME, consta que a parte mantém tratamento regular com infliximabe e azatioprina até pelo menos o primeiro semestre de 2024.
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 (estreitamentos) 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 anti-interleucinas 12-23, a exemplo do ustequinumabe (1,2).