



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

PARECER TÉCNICO

DEMANDA USTEQUINUMABE / DOENÇA DE CROHN

PROCESSO: 0728695-68.2021.8.07.0016

Vara/ Serventia: 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

1. PACIENTE

1.1. Nome:

K. T. R. F.

1.2. Data de nascimento:

27/03/1992.

1.3. Sexo:

Feminino.

1.4. Diagnóstico:

Doença de Crohn.

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:

Laudo de biópsia intestinal anexado ao processo (ID 92716125 - Pág. 26) descreve ileíte crônica com atividade acentuada compatível com doença de Crohn.

1.6. Resumo da história clínica:

Segundo relatório médico emitido pela Dra. Valéria Dantas de Oliveira (CRM-DF 17292) em 13/10/2020 (ID 92716125 - Pág. 22), a Sra. K. T. R. F., 29 anos, é portadora de doença de Crohn diagnosticada em março de 2016, com acometimento de cólon distal e ileocecal (fenótipo inflamatório/fistulizante). Relata que a doença da paciente permanece ativa, apesar dos seguintes tratamentos:

- Azatioprina (desde setembro de 2016).
- Adalimumabe (março de 2017 a junho de 2018).
- Infiximabe (desde julho de 2018).

Diante da “necessidade de otimização e troca da estratégia terapêutica”, a médica assistente orienta troca do infliximabe pelo ustequinumabe, fármaco não padronizado no SUS, para o tratamento da doença de Crohn da paciente.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia:

Medicamento.

2.2. Princípio Ativo:

Ustequinumabe.

2.3. Via de administração:

Endovenosa e subcutânea

2.4. Posologia:

Segundo receituário médico anexado ao processo (ID 92716125 - Pág. 28), a paciente deverá utilizar o ustequinumabe da seguinte forma: uma aplicação de 3 frascos de 130mg por via endovenosa, seguida pela aplicação por via subcutânea de 1 seringa contendo 90mg, a cada 12 semanas por tempo indeterminado.

2.5. Registro na ANVISA?

Sim.

2.6. Situação do registro:

Ativo.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim.

2.8. Oncológico?

Não.

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

No SUS, o ustequinumabe está disponível somente para o tratamento da psoríase.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Alternativas disponíveis no SUS já foram utilizadas (infiximabe e adalimumabe).

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Não existe genérico ou similar.

2.13. Custo da tecnologia (DF – ICMS 17%):

Denominação	Laboratório	Marca	Apresentação	PMC*
o genérica	o	comercial		

Ustequinumabe	Janssen-Cilag	Stelara	1 frasco contendo 130mg	R\$ 54.722,12
Ustequinumabe	Janssen-Cilag	Stelara	1 frasco contendo 90mg	R\$ 37.884,52
Vedolizumaibe	Takeda	Entyvio	1 frasco contendo 300mg	R\$ 21.047,45

*PMC: Preço Máximo ao Consumidor

Custo anual do tratamento (estimado pelo PMC):

O Preço Máximo ao Consumidor (PMC) é o preço a ser praticado pelo comércio varejista de medicamentos, ou seja, farmácias e drogarias, tendo em vista que este contempla tanto a margem de lucro como os impostos inerentes a esse tipo de comércio.

Segundo receituário médico anexado ao processo (ID 92716125 - Pág. 28), a paciente deverá utilizar o ustequinumabe da seguinte forma: uma aplicação de 3 frascos de 130mg por via endovenosa, seguida pela aplicação por via subcutânea de 1 seringa contendo 90mg, a cada 12 semanas, por tempo indeterminado. Assim, o custo estimado do primeiro ano de

tratamento com ustequinumabe é de R\$ 315.704,44 (3 frascos de 130mg + 4 frascos de 90mg). O custo anual do ustequinumabe a partir do segundo ano de tratamento é de R\$ 151.538,08 (4 frascos de 90mg).

Existe outra opção de tratamento para formas graves de doença de Crohn, o vedolizumabe. Segundo bula, a posologia indicada do vedolizumabe no tratamento da doença de Crohn é de 300 mg, administrada por infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas¹. Assim, o custo estimado do primeiro ano de tratamento com vedolizumabe é de R\$ 168.379,60 (8 frascos de 300mg). O custo anual do vedolizumabe a partir do segundo ano de tratamento é de R\$ 147.332,15 (7 frascos de 300mg).

2.14. Fonte de custo da tecnologia:

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Lista de preços atualizada em 11/05/2021 contendo o PMC de medicamentos por princípio encontra-se disponível no portal da Anvisa

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA

3.1. Sobre a doença de Crohn (DC):

A DC é uma doença inflamatória intestinal de natureza autoimune. Pode afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal, porém mais

frequentemente envolve as áreas finais do intestino delgado (íleo) e o intestino grosso (cólon).

Estudos estimam que sua prevalência gire em torno de 5 a 50 casos por 100.000 habitantes, com levantamento feito na cidade de São Paulo mostrou uma prevalência de 14,8 casos/100.000 habitantes². Ocorre em qualquer faixa etária, porém é mais comum surgir entre a 2ª e 3ª décadas de vida.

A DC manifesta-se clinicamente principalmente por meio de diarreia crônica, sangramento fecal, dores abdominais, febre, anemia e perda de peso. Pode evoluir com complicações dos tipos estreitamento (estenose) e obstrução intestinais, formação de abscessos intra-abdominais e fístulas. A DC é uma doença crônica e incurável que tende a seguir um curso de ativações e remissões.

3.2. Sobre o tratamento da doença de Crohn:

O tratamento da DC depende de sua gravidade. O grau de inflamação intestinal pode ser leve ou moderado a grave. Pelo que foi descrito em relatório médico, conclui-se que o autor do processo tratado por esta nota técnica apresenta DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave.

O tratamento da DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave envolve duas fases. A primeira é a fase de indução, na qual se usam fármacos imunossupressores para induzir a remissão da doença, ou seja, colocá-la em inatividade. O principal fármaco para induzir a remissão da DC são os corticoides. Em casos refratários aos corticoides (corticorretratários) ou que dependam do uso continuado de altas doses dos mesmos para manter a DC em remissão (corticodependentes), é necessário o uso de outros imunossupressores, tais como a azatioprina, fármacos anti-TNF (certolizumabe, infliximabe ou adalimumabe), medicações anti-IL12/23 (ustequinumabe) ou anti-integrinas (vedolizumabe). Destes, os mais usados são a azatioprina e os anti-TNF.

Tendo sido obtida a remissão da DC após a fase de indução com um dos medicamentos acima mencionados, parte-se para a segunda etapa do tratamento, que é a fase manutenção. Nesta, são utilizados imunossupressores (em geral os mesmos da fase de indução, porém em doses menores) visando manter a doença em remissão.

Cirurgias podem ser necessárias ao longo da evolução da DC para tratar as suas complicações.

3.3. Sobre o tratamento de pacientes com DC moderada a grave que não responderam a fármacos anti-TNF:

Pacientes com DC que vinham usando um fármaco anti-TNF e que a ele perderam a resposta (falha secundária) podem ser manejados de duas formas possíveis:

1. Trocar o fármaco anti-TNF inicial por outro medicamento que também tenha ação anti-TNF (exemplo, trocar o infliximabe pelo adalimumabe ou pelo certolizumabe);
2. Trocar o fármaco anti-TNF que falhou em manter a resposta por medicamento que tenha outro mecanismo de ação, tal como um medicamento da classe dos inibidores das interleucinas 12 e 23 (anti-IL12/23) ou por um inibidor da integrina (vedolizumabe).

No caso do paciente tratado por esta nota técnica, foram tentados todos os fármacos com ação anti-TNF disponíveis no SUS (adalimumabe, certolizumabe e infliximabe), porém não houve resposta duradoura com nenhum deles. Deste modo, médica assistente optou por trocar o mecanismo de ação do medicamento imunossupressor, tendo por isso prescrito um fármaco com ação anti-IL12/23, o ustequinumabe.

3.4. Sobre a efetividade do ustequinumabe no tratamento da doença de Crohn:

Estudos pré-clínicos mostraram que as interleucinas 12 (IL-12) e 23 (IL-23), substâncias produzidas pelo sistema imunológico, têm importante papel na

fisiopatologia da doença de Crohn. Baseado neste conhecimento, o uso do ustequinumabe, que é um anticorpo monoclonal com atividade anti-IL12/23, foi testado no tratamento de pacientes com DC moderada a grave por alguns estudos. Estes mostraram resultados positivos desse medicamento no tratamento da DC.

Sandborn *et al*, em estudo clínico fase IIb, randomizado e placebo-controlado, avaliaram o uso do ustequinumabe no tratamento de pacientes com DC moderada a grave que eram resistentes ao tratamento com fármacos anti-TNF. Seus resultados mostraram que, após 6 semanas de terapia, a proporção de pacientes que tiveram uma resposta clínica entre os pacientes que usaram o ustequinumabe como terapia de indução na dose de 6mg/kg foi estatisticamente superior em relação àqueles que usaram placebo (39,7% versus 23,5%, $p=0,005$). Também mostraram que a terapia de manutenção com o ustequinumabe subcutâneo após a fase de indução, quando comparada com o placebo, resultou em um aumento significativo das taxas de remissão (41,7% versus 27,4%) e de resposta clínica (69,4% versus 42,5%) após 22 semanas de tratamento³.

Feagan *et al*, analisando os dados dos estudos randomizados fase III UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI, que avaliaram o uso do ustequinumabe no tratamento de indução e de manutenção de pacientes com doença de

Crohn, mostraram que, entre pacientes com DC em atividade moderada ou grave, aqueles que receberam o ustequinumabe venoso tiveram uma taxa de resposta clínica significativamente superior a daqueles que receberam placebo. Também mostraram que o uso do ustequinumabe subcutâneo como tratamento de manutenção foi superior ao placebo em manter a remissão clínica naqueles pacientes que tiveram uma resposta clínica com o ustequinumabe venoso na fase de indução⁴.

Revisão sistemática da Cochrane publicada em 2016, que analisou o uso das terapias anti-IL12/23 no tratamento de indução da doença de Crohn, concluiu que há evidências de alta qualidade sugerindo que o ustequinumabe seja eficaz em induzir remissão e melhora clínica em pacientes com DC moderada a grave⁵.

Outra revisão sistemática da Cochrane publicada no ano de 2019 concluiu que as evidências científicas sugerem que o ustequinumabe é provavelmente efetivo como tratamento de manutenção em pacientes com DC moderada a grave, sem aumentar o risco de efeitos colaterais graves em relação ao placebo⁶.

3.5. Recomendações do Colégio Americano de Gastroenterologia:

As diretrizes do Colégio Americano de Gastroenterologia para o tratamento da Doença de Crohn, publicadas em 2018, acerca do uso do

ustequinumabe: “o ustequinumabe pode ser prescrito para pacientes com doença de Crohn moderada a grave que falharam previamente ao tratamento com corticosteroides, azatioprina, metotrexato ou com fármacos anti-TNF, podendo também ser prescrito para pacientes com DC moderada a grave que não tenham sido expostos previamente a um medicamento da classe anti-TNF”⁷. Essas mesmas diretrizes propõem também o medicamento com ação anti-integrina, vedolizumabe, como uma opção de terapia para pacientes com doença de Crohn moderada a grave que não responderam ao uso de fármacos com ação anti-TNF.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA

Reduzir níveis de atividade de doença e/ou induzir e manter remissão em pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tenham apresentado falha prévia aos fármacos anti-TNF.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Doença de Crohn, elaborado pela CONITEC em agosto/2017, não há recomendações sobre o uso do ustequinumabe no tratamento de pacientes com DC².

A agência inglesa NICE, órgão responsável pela avaliação de tecnologias em saúde, recomenda o uso do ustequinumabe como uma das opções para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada, perderam resposta ou que foram intolerantes às terapias convencionais ou aos fármacos anti-TNF ou que tenham contraindicações a essas terapias⁸.

6. CONCLUSÕES

6.1. Conclusão justificada:

Após a análise do relatório médico anexado a este processo, das evidências científicas contidas nos principais estudos sobre o tema em questão e das recomendações contidas no PCDT do Ministério da Saúde elaboradas pela CONITEC, este NATJUS tece as seguintes considerações sobre a demanda:

- A paciente autora do processo tratado por esta nota técnica é portadora de doença grave (doença de Crohn em atividade moderada/alta), tendo já usado as principais terapias com ação anti-

TNF disponíveis no SUS (adalimumabe e infliximabe), sem resposta clínica satisfatória;

- Há evidências na literatura médica de que o medicamento demandado (ustequinumabe) pode ser eficaz no tratamento de formas moderadas a graves de doença de Crohn que não tenham respondido de maneira satisfatória aos fármacos com ação anti-TNF.

Assim, este NATJUS conclui, portanto, que a paciente pode se beneficiar com a medicação demandada (ustequinumabe). No entanto, há disponível no mercado outro medicamento potencialmente eficaz no tratamento de formas moderadas a graves de doença de Crohn, o vedolizumabe. O seu uso no tratamento da doença de Crohn, incluindo as formas resistente aos fármacos anti-TNF, encontra amplo respaldo na literatura médica^{7,9,10}. **O vedolizumabe também não é fornecido pelo SUS para o tratamento da doença de Crohn, porém seu custo é muito inferior ao do ustequinumabe** (custo estimado do primeiro ano de tratamento com o vedolizumabe é de 168.379,60 *versus* R\$ 315.704,44 com o ustequinumabe – vide item 2.13). Não há evidências advindas de comparações diretas de que o ustequinumabe seja superior ao vedolizumabe no tratamento da doença de Crohn refratária aos fármacos anti-TNF. O relatório médico anexado ao processo não

menciona o motivo pelo qual a médica assistente optou pelo o uestequinumabe. Assim, este NATJUS conclui por considerar a demanda como **JUSTIFICADA COM RESSALVAS**.

6.2. Há evidências científicas?

Sim.

6.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM:

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511 traz a definição de urgência e emergência¹¹:

“Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato”.

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *ENTYVIO: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico Geraldo César M. de Castro. Jaguariúna – SP: Takeda Pharma Ltda, 2020. Bula de remédio.*
2. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. Relatório de Recomendação Nº 316. CONITEC, agosto/2017.*
3. *Sandborn et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 2012 Oct 18;367(16):1519-28.*
4. *Feagan et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.*
5. *MacDonald et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 25;11(11):CD007572.*
6. *Davies et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 12;12(12):CD012804.*
7. *Lichtenstein et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2018 Apr;113(4):481-517.*

8. *National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. Published date: 12 July 2017.*
9. *Sandborn et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):711-21.*
10. *Sandset al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. 2014 Sep;147(3):618-627.*
11. *Mena et al. Urgência e Emergência: os conceitos frente às normas administrativas e legais e suas implicações na clínica médica. Saúde, Ética & Justiça. 2017;22(2):81-94.*

NATJUS RESPONSÁVEL: NATJUS/TJDFT

BSB, 28/05/2021