

## **NOTA TÉCNICA Nº 1903/22 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5017352-25.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **22/08/2022**
- 1.5. Data da Resposta: **29/08/2022**

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 02/07/1990 – 32 anos
- 2.2 Sexo: M
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: **Doença de Crohn – CID K50**

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**  
**Ustequinumabe 90 mg**
- 4.2. Princípio Ativo: USTEQUINUMABE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1123633940047
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, dentro do PCDT de psoríase
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: sulfassalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, alopurinol, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol, além de opções de tratamento cirúrgico
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:
- 4.7. Custo da tecnologia:
  - 4.7.1. Denominação genérica: USTEQUINUMABE
  - 4.7.2. Laboratório: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA
  - 4.7.3. Marca comercial: STELARA
  - 4.7.3. Apresentação: 90 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML
  - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 31.527,94
  - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 43.585,53
- 4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose mensal recomendada: 90 mg SC a cada 8 semanas

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência julho/2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: Optado pela **não** incorporação da medicação ao PCDT de doença de Crohn pois os estudos que avaliaram sua eficácia para esta medicação a compararam a placebo e não a nenhuma das outras opções terapêuticas disponíveis

## **5. Discussão e Conclusão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem desconhecida, caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas). A DC tem início mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária. A DC clínica ou cirurgicamente incurável, e sua história natural é marcada por ativações e remissões. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores, e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso.

Tendo em vista o perfil pior de efeitos adversos dos corticosteroides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfassalazina, na dose de 3- 6 g/dia (sulfassalazina 500 mg/dia por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente), embora a associação de sulfassalazina e corticoesteroide tenha sido superior a sulfassalazina isoladamente em um ECR com 100 pacientes (número necessário tratar (NNT = 4). Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticoesteroide (qualquer formulação e via, de acordo com a situação clínica), uma vez que foi demonstrado que a mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos nessa região do intestino, tem efeito muito modesto quando comparado a placebo. Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico. Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona, na dose de 40-60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. Altas doses de corticoesteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona)

têm taxas de resposta de 80%-90%. Inexiste benefício em se associar aminossalicilato ao corticosteroide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias), a dose de corticosteroide deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal. Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até se suspender o tratamento. A azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia, em dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão. A eficácia dessa conduta sobre a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses. Em alguns casos, não é possível diminuir a dose de corticosteroide sem que haja recidiva dos sintomas, sendo os pacientes considerados cortico-dependentes. Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes cortico-dependentes, deve se acrescentar a azatioprina ao tratamento, sendo esse o imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas de azatioprina, recomenda-se a associação de azatioprina mais alopurinol. Alternativamente, caso o médico assistente prefira ou o paciente cortico-dependente tenha história de efeito adverso ou hipersensibilidade à azatioprina, pode-se usar metotrexato por via intramuscular (IM) semanal. Este mostrou ser superior a placebo na melhora dos sintomas de quadros clínicos refratários a corticosteroide tanto para indução quanto para a manutenção de remissão. Para pacientes sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após 6 semanas, a azatioprina mais alopurinol, a metotrexato ou com contraindicação ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF- infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) ou certolizumabepegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4). Conforme as informações fornecidas, o paciente em tela já passou por estas etapas anteriores do tratamento, tendo utilizado, sem resposta clínica satisfatória, conforme os documentos, mesalazina, azatioprina, infliximabe e adalimumabe.

Dentro do PCDT de doença de Crohn não há outras possibilidades de drogas biológicas que não os anti-TNF, embora haja evidências de benefício com ustequinumabe e vedolizumabe. No próprio texto, são discutidos dados de ensaios clínicos randomizados e de revisão sistemática (MacDonald, 2016) com o uso do ustequinumabe para doença de Crohn, com opção de não incorporação do mesmo pois não houve comparação direta com as medicações anti-TNF, não havendo, portanto, evidência de superioridade clínica. O ustequinumabe é considerado seguro quanto ao risco de reativação de tuberculose latente, conforme dados de 3177 pacientes (Tsai, 2012). Outra opção possível seria o

vedolizumabe, que foi incorporado no PCDT de retocolite ulcerativa e que seria opção potencialmente eficaz e com segurança em relação à tuberculose (Zerôncio, 2017).

## 5.2. Benefício/feito/resultado esperado da tecnologia:

Controle do quadro intestinal e sistêmico

## 5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

## 5.4. Conclusão Justificada:

Paciente já utilizou outras opções de tratamento disponíveis no SUS com refratariedade aos mesmos. Haveria possibilidade de uso de certolizumabe, mas seria outra medicação anti-TNF, sendo que o paciente já fez uso de duas medicações da mesma classe, sem resposta. Além disso, o ustequinumabe parece ser mais seguro no contexto de o paciente ter tratado tuberculose recentemente.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

SIM, com potencial risco de vida

SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

NÃO

## 5.5. Referências bibliográficas:

.- Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Crohn. Novembro/2017. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria\\_Conjunta\\_14\\_PCDT\\_Doenca\\_de\\_Crohn\\_28\\_11\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Crohn_28_11_2017.pdf) [acessado em 23-08-2022]

- MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 25;11(11):CD007572. doi: 10.1002/14651858.CD007572.pub3. PMID: 27885650; PMCID: PMC6464484

- Scott FI, Lichtenstein GR. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014;12(1):59-75. doi:10.1007/s11938-013-0004-5

- Tsai TF, Ho V, Song M, Szapary P, Kato T, Wasfi Y, Li S, Shen YK, Leonardi C; PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT, PEARL and Japanese Ustekinumab Study Groups. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):1145-52. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11142.x. PMID: 22803615.

- Zerôncio M, Blake A, Rana-Khan Q, et alPTH-068 Tuberculosis in patients treated with vedolizumab: clinical trial and post-marketing case series *Gut* 2017;66:A240.

5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**