

**NOTA TÉCNICA Nº 146****Solicitante:** Desembargador da 1ª Câmara Direito

Público

Número do processo: 0098479-82.2015.8.06.0091**Data:** 31/08/2018

| | |
|--------------|---|
| Medicamento | x |
| Material | |
| Procedimento | |
| Cobertura | |

SUMÁRIO

| TÓPICO | Pág |
|---|------------|
| 1. Tema ----- | 2 |
| 2. Considerações teóricas----- | 2 |
| 3. Eficácia do medicamento----- | 2 |
| 4. Evidências científicas----- | 3 |
| 5. Riscos----- | 6 |
| 6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS----- | 7 |
| 7. Sobre a liberação na ANVISA----- | 8 |
| 8. Sobre a incorporação pela CONITEC----- | 8 |
| 9. Do fornecimento da medicação pelo SUS----- | 8 |
| 10. Custo da medicação----- | 8 |
| 11. Conclusões----- | 9 |
| 12. Referências----- | 9 |



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso de ustequinumabe para o tratamento das doenças psoríase vulgar CID 10 L40.4 - Psoríase gutata e Artrite Psoriática CID M07.0 - Artropatia psoriásica interfalangiana distal, conforme sinalizado pelos documentos acostados nos autos.

2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

3) Eficácia do medicamento

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1kappa completamente humano que se liga com especificidade à subunidade compartilhada proteica p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. Ustequinumabe inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que a p40 se ligue ao receptor proteico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. Stelara® não se liga à IL-12 nem à IL-23 já ligadas aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que ustequinumabe contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células expressando receptores de IL-12 e/ou IL-23. A IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno ativadas, como macrófagos e células dendríticas. A IL-12 estimula as células “natural killer” (NK) e conduz a diferenciação das células T CD4+ para o fenótipo de células auxiliares T1 (Th1) e estimula a produção de gamainterferona (IFN γ). A IL-23 induz a via das células T17 auxiliares (Th 17) e promove a secreção de IL-17A, IL-21 e IL-22. Os níveis de IL-12 e IL-23 são elevados na pele e no sangue de pacientes com psoríase, e a IL12/23p40 sérica faz a distinção entre pacientes com artrite psoriásica e indivíduos saudáveis, implicando a IL-12 e IL-23 na fisiopatologia de doenças inflamatórias psoriásicas. Polimorfismos genéticos nos genes da IL-23A, IL-23R e IL-12B conferem susceptibilidade a estas doenças. Adicionalmente, a IL-12 e a IL-23 são altamente expressas na pele psoriásica lesionada e a indução de INF γ mediada pela IL-12 está correlacionada com a atividade da doença psoriásica. Células T responsivas para IL-23 foram encontradas na êntese em um modelo de artrite inflamatória de camundongo, onde a IL-23 dirige a inflamação da êntese. Além disso, há evidência pré-clínica implicando a IL-23 e vias descendentes na erosão óssea e destruição



óssea através do aumento do ligante do receptor ativador do fator nuclear-kappa B (RANKL), a qual ativa os osteoclastos.

4) Evidências científicas

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta a pele, as unhas e, ocasionalmente, as articulações. Costuma ter apresentação clínica variável com curso recidivante. Acomete cerca de 2% da população mundial. No Brasil, os dados disponíveis são do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia: o diagnóstico de psoríase foi verificado em 1.349 de um total de 54.519 pessoas que consultaram dermatologistas em estabelecimentos públicos e privados, totalizando 2,5% dessa amostra. Pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator que dificulta a inserção social - quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriásica. Tem sido classificada como doença autoimune, embora sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida. O papel de mecanismos imunes é documentado pela presença de linfócitos T ativados e macrófagos e pela boa resposta a terapias imunossupressoras. A presença de mediadores inflamatórios também foi observada: citocinas, fator de necrose tumoral alfa, interferona gama, endotelina-1 e eicosanoides, entre outros. Há uma série de comorbidades associadas a psoríase, entre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide. Pacientes com psoríase extensa têm mais comorbidades e recebem em média mais medicamentos do que pacientes internados por outras causas. Estudos relatam aumento de mortalidade por doença cardiovascular em doentes de psoríase. Esses dados indiretos sugerem que não está limitada à pele e que, por ser uma doença crônica imunomediada, o aumento na morbimortalidade associado à psoríase possa ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico. A predisposição genética é um fator relevante na psoríase. A herança é poligênica com risco de cerca de 10 vezes maior para familiares de primeiro grau. Os marcadores identificados até o momento estão associados aos antígenos leucocitários HLA Cw6, B13, Bw57, DR7 e B27. No entanto, muitos outros genes e polimorfismos têm sido estudados. A doença leva a aumento na morbidade, influenciando negativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados e ocasionando significativo impacto socioeconômico para o sistema de saúde. A psoríase caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-escamosas, com bordas bem delimitadas e de dimensões variáveis. As escamas são branco-prateadas, secas e aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas. As lesões na forma vulgar em placas localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, no couro cabeludo e na região lombossacra, com distribuição simétrica. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido. A psoríase pode ocorrer em qualquer idade. Geralmente tem início



entre a terceira e quarta décadas de vida, mas alguns estudos descrevem ocorrência bimodal com picos até os 20 anos e após os 50 anos. A distribuição entre os sexos é semelhante. As formas clínicas da psoríase têm características peculiares, mas podem ser sobrepostas e estar ou não associadas a artrite psoriásica: crônica em placas (ou vulgar), em gotas (gutatta), pustulosa (subdividida em difusa de Von Zumbusch, pustulosepalmoplantar e acropustulose), eritrodérmica, invertida (flexora) e ungueal. A psoríase crônica em placas é a apresentação mais frequente (75%-90%), sendo a descamação o principal sinal relatado (92%) (18,22). Cerca de 80% dos casos são considerados leves a moderados e melhoram com tratamento tópico, que é eficaz e seguro; os casos considerados graves correspondem a 20%-30% e frequentemente necessitam de terapêutica sistêmica. O curso da psoríase é recidivante, e os fatores desencadeantes podem ser o clima frio, infecções (estreptococo, HIV), estresse e fármacos (bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sais de ouro, interferona alfa, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroides). A artrite psoriásica é uma artropatia inflamatória com padrão proliferativo que geralmente se apresenta com fator reumatoide negativo e acompanha a psoríase cutânea. Sua prevalência na população estadunidense varia de 0,1%-0,25%. Cerca de 20%- 30% dos pacientes com psoríase irão desenvolver artrite psoriásica, mas não há como prever esses casos. Um estudo demonstrou que 84% dos pacientes com artrite psoriásica desenvolvem lesões cutâneas em média 12 anos antes da artrite.

Dois grandes estudos multicêntricos, randomizados, controlados com placebo, duplo-cegos, em grupos paralelos, de fase III – PHOENIX 1 e PHOENIX 2 avaliaram a eficácia e a segurança do ustequinumabe, em um período de 76 semanas de acompanhamento. O objetivo principal dos estudos PHOENIX 1 e 2 foi avaliar a porcentagem de pacientes que obtiveram resposta PASI 75 na 12ª semana. PHOENIX 1 também avaliou a porcentagem de pacientes que obtiveram uma pontuação na Avaliação Médica Global (Physician’s Global Assessment – PGA) de “ausente” (0) ou “mínimo”(1) na 12ª semana, manutenção de uma resposta PASI 75 com ustequinumabe com o passar do tempo e o impacto do ustequinumabe nas avaliações de qualidade de vida, incluindo o DLQI. PHOENIX 1 e 2 mostraram que o ustequinumabe proporciona uma melhora rápida e clinicamente significativa após apenas 2 doses. Na 12ª semana, 66,7% dos pacientes que receberam 45 mg e 75,7% dos que receberam 90 mg de ustequinumabe tiveram PASI 75 em comparação com 3,7% dos pacientes que receberam placebo ($p < 0,001$). O nível máximo de resposta foi observado com 6 meses e mantido até 76 semanas. Os sintomas gradualmente recorreram após suspensão da terapia, o que demonstra que o bloqueio de IL-12 e IL-23 é temporário. Em pacientes que pararam o ustequinumabe, a resposta foi restaurada na 12ª semana de reinício do tratamento. Os respondedores parciais (pacientes que obtiveram PASI ≥ 50 e ≤ 75) representavam um grupo com



características distintas como elevada massa corporal, uma longa história de psoríase, história de artrite psoriásica e grande resistência a agentes biológicos. Os resultados foram efetivos por pelo menos um ano, quando administrado a cada 12 semanas, e os eventos adversos foram mínimos, sugerindo que o tratamento foi seguro. No geral, os efeitos colaterais não exigiram ajuste do tratamento, não se relacionaram à dose e não foram considerados graves. Outro importante trabalho comparou o ustequinumabe com o etanercepte para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave, em um estudo multicêntrico, fase III, randomizado, denominado ACCEPT . Os autores designaram aleatoriamente 903 pacientes (etanercepte = 347, ustequinumabe 45 mg = 209, ustequinumabe 90 mg = 347) com psoríase em placas de intensidade moderada a grave. O objetivo principal foi avaliar a porcentagem de pacientes que atingiu uma resposta PASI 75 em 12 semanas, para cada grupo de tratamento. Os objetivos secundários foram avaliar a proporção de doentes com PGA 0 ou 1 na 12ª semana e a proporção de doentes que atingiram 19 CONITEC resposta PASI 90 na 12ª semana. A eficácia do ustequinumabe foi considerada superior. Neste estudo, os eventos adversos foram observados em menos de 2% dos pacientes recebendo ustequinumabe, como infecção do trato respiratório, artralgia, cefaléia e infecções.

Ungprasert et al. (2016) realizaram uma meta-análise de comparação indireta com o objetivo de avaliar a eficácia comparativa dos agentes biológicos no tratamento da AP em pacientes que não responderam previamente ao uso de MMCDs e AINE. A estratégia de busca foi conduzida por dois revisores independentes e aplicadas as bases de dados EMBASE, MEDLINE e CENTRAL com data de novembro de 2014. Busca manual também foi realizada. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes e as discordâncias resolvidas por consenso. Foram incluídos pacientes com AP intolerantes ou não responsivos a tratamento prévio com MMCDs e/ou AINE, que foram acompanhados por um período mínimo de 12 semanas e que avaliaram o ACR20 como desfecho primário ou principal. Resultados: Um total de 12 estudos foram incluídos. A medida sumária de risco relativo para alcançar o ACR20 dos medicamentos anti-TNF antigos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) foi de 4,42 (IC 95%; 3,54 – 5,51) em comparação com placebo (meta-análise direta de sete estudos). Para ustequinumabe 45 mg, o risco relativo para ACR20 foi de 1,86 (IC 95%; 1,43 – 2,42) em comparação com o placebo (meta-análise direta de dois estudos; PSUMMIT I e PSUMMIT II). Para ustequinumabe 90 mg, o risco relativo para ACR20 foi de 2,12 (IC 95%; 1,64 – 2,73) em comparação com o placebo (meta-análise direta de dois estudos; PSUMMIT I e PSUMMIT II). Na meta-análise de comparação indireta, os anti-TNF antigos foram mais eficazes do que ustequinumabe 45 mg (RR 2,38; IC95% 1,68 - 3,35; $p < 0,001$) e do que ustequinumabe 90 mg (RR 2,08; IC95% 1,48 - 2,93; $p < 0,001$). Os anti-TNF antigos também foram mais eficazes do que certolizumabe (RR 2,20; IC95% 1,48 - 3,26; $p < 0,001$), apremilastee 20 mg (RR 3,36; IC95% 2,10 – 5,38; $p < 0,001$),



apremilaste 30 mg (RR 2,42; IC95% 1,55 - 3,77; $p < 0,001$). Os anti-TNF antigos não apresentaram diferença estatisticamente significativa em comparação com secuquinumabe 75 mg (RR 1,90; IC95% 0,95 - 3,78; $p = 0,07$), 150 mg (RR 1,10; IC95% 0,58 - 2,09; $p = 0,33$) e 300 mg (RR 1,21; IC95% 0,63 - 2,29; $p = 0,57$). Certolizumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa para ustequinumabe nas doses de 45 mg e 90 mg, apremilaste 20 mg e 30 mg, secuquinumabe 75 mg, 150 mg e 300 mg. Secuquinumabe 150 mg e 300 mg foi melhor do que ustequinumabe 45 mg, sem apresentar diferença para ustequinumabe 90 mg. Individualmente, os anti-TNF antigos etanercepte, infliximabe e golimumabe foram superiores ao ustequinumabe 45 mg e 90 mg, e ao certolizumabe, para ACR20 ($p < 0,05$), sem diferenças estatisticamente significante para secuquinumabe (150 mg e 300 mg). Adalimumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa para ustequinumabe (ambas as doses), certolizumabe e secuquinumabe (nas três doses).

Embora o primeiro estudo randomizado sobre o uso de biológicos para o tratamento da psoríase tenha sido publicado há mais de quinze anos, os estudos publicados até o momento não apresentam comparadores adequados e o tempo de seguimento é reduzido, incompatível com o caráter crônico da doença.

5) Riscos

Ustequinumabe pode aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes, aumentar o risco de malignidades e provocar reações de hipersensibilidade graves (anafilaxia e angioedema). Deve-se ter cautela ao considerar o uso em pacientes com infecção crônica ou história de infecção recorrente. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, deve ser monitorado rigorosamente e ustequinumabe não deve ser administrado até a resolução da infecção. Deve-se ter cautela quando se considerar o uso em pacientes com história de malignidade ou continuar o tratamento em pacientes que desenvolverem uma malignidade. Se ocorrer reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração de ustequinumabe deve ser descontinuada. Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais de microrganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com ustequinumabe. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossupressores e ustequinumabe ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos. Recomenda-se precaução em pacientes recebendo ou que tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas especialmente para anafilaxia.



6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde de 2017 estabelece o tratamento não medicamentoso e medicamentoso para a AP (BRASIL, 2017).

Como medidas não farmacológicas no tratamento de pacientes com AP estão o controle dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, o abandono do fumo e outras drogas, a suspensão do uso abusivo de álcool, bem como estímulo à prática de exercícios físicos e à perda de peso. Também sugere-se a adoção de terapia física supervisionada como tratamento (BRASIL, 2017).

O tratamento medicamentoso da AP inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Os medicamentos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde são (BRASIL, 2017):

- ☒ Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg.
- ☒ Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg.
- ☒ Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- ☒ Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral 100 mg/mL em frasco de 50 mL.
- ☒ Leflunomida: comprimidos de 20 mg.
- ☒ Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- ☒ Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco de 50 mg/2 mL.
- ☒ Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL.
- ☒ Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg.
- ☒ Etanercepte: frasco-ampola de 25 mg e 50 mg, seringa preenchida de 50 mg.
- ☒ Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.
- ☒ Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora.

O tratamento da AP é realizado conforme a manifestação musculoesquelética predominante: periférica (artrite, entesite ou dactilite) ou axial (dor em coluna de padrão inflamatório ou sacroileíte) (BRASIL, 2017)



7) Sobre a liberação pela ANVISA

O Ustequinumabe foi liberado pela ANVISA para tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta associada à administração de psoraleno (PUVA). Também é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, isolado ou em combinação com metotrexato, quando a resposta ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) foi inadequado.

8) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS10 é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, o que antes era o que antes era feito pela extinta Comissão de feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS. antiga e inexistente CITEC/MS. TEC/MS.

A CONITEC emitiu dois relatórios de recomendação, um com o título Medicamentos Biológicos (infiximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe) para o tratamento da Psoríase moderada a grave em adultos e outro com o título Ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram resposta inadequada aos medicamentos modificadores do curso da doença, e ambos recomendaram a não incorporação da medicação.

9) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Esse medicamento não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME e não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS .

10) Custo da medicação

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, que foi regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência



farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante o site da ANVISA, o medicamento possui preço registrado na CMED.

Nesta tabela, atualizada em 10/08/2018, encontra-se que 45 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,5 ML, sem impostos, custa R\$ 9.888,22, o que leva a um custo anual estimado em R\$ 49.441,10.

11) Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de ustequinumabe é baseada em dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo que apresentam baixo risco de viés para os desfechos analisados em somente 24 semanas. Entretanto, inexistem estudos de comparação direta com os medicamentos anti-TNF já disponibilizados pelo SUS. Nesse contexto, verifica-se a existência de evidência de baixa qualidade de inferioridade de eficácia do ustequinumabe em comparação contra os anti-TNF disponíveis no SUS. O custo do medicamento por paciente na análise de custo minimização demonstrou ser maior em dois anos e em cinco anos, mesmo com o fornecimento da fase de indução pelo demandante. O impacto orçamentário da incorporação do medicamento poderá ser substancial, principalmente após o período de fornecimento da fase de indução pelo demandante. Outras agências de ATS já recusaram o reembolso de ustequinumabe com base em evidências de menor eficácia e maior custo comparado com os medicamentos anti-TNF mais antigos, como adalimumabe. Portanto, os dados do presente relatório sugerem que ustequinumabe é menos eficaz e mais caro em comparação com os medicamentos subcutâneos já disponíveis no SUS, assim não se recomenda a utilização do mesmo.

12) Referências

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA Nº 6, DE 17 DE JULHO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriática. 2017.
2. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde PORTARIA Nº 1229, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2013 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. 2013.
3. RELATORIO DE RECOMENDAÇÃO. Ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriática ativa que apresentaram resposta inadequada aos medicamentos modificadores do curso da doença. CONITEC. MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL. 2017.



4. RELATORIO DE RECOMENDAÇÃO. Medicamentos Biológicos (infiximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe) para o tratamento da Psoríase moderada a grave em adultos. CONITEC. MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL. 2012.
5. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371:1665–74. 27
6. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371:1675–84.
7. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):428–38
8. Bula da medicação STELARA® (ustequinumabe). Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.. 18/07/2018.