



NOTA TÉCNICA NÚMERO 225

Solicitante: Juíz Dr. Emílio Medeiros Viana da 15ª Vara da fazenda Pública

Número do processo: 0106994-46.2019.8.06.0001

Data: 18/02/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

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



NOTA TÉCNICA

1. Tema

Trata-se da paciente K.M.B. brasileira, casada, aposentada, de 64 anos, RG 2017073092 SSP CE, CPF 201.921184-04 com história de diagnóstico de Psoríase (CID 10: L 40.0) desde 2011, De acordo com o relatório médico a mesma tem uma forma grave de doença, refratária aos tratamentos prévios com metotrexate, etanercepte (Enbrel) e adalimumabe. Foi solicitado o fornecimento do medicamento **guselkmabe (TREMIFYA)** FA 100 mg. 1ª dose no primeiro dia e a segunda dose depois de 28 dias com dose subsequentes de manutenção a cada 08 semanas continuamente.

2. Considerações teóricas

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 e um curso recidivante. Acomete cerca de 2% da população mundial. 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, interferon gama, endotelina-1 e eicosanoides, entre outros. Há uma série de comorbidades associadas à psoríase, entre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide.



de. 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. A psoríase tem importante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Há evidência de que o prejuízo físico e mental é comparável ou maior do que o experimentado por pacientes de outras doenças crônicas, como câncer, artrite, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabetes melito e depressão. Um estudo brasileiro com 115 portadores de dermatoses crônicas (54 com psoríase) verificou que o grupo todo apresenta diagnóstico de estresse, mas o grupo com psoríase utilizou-se mais frequentemente de estratégias de esquiva, fuga e autocontrole quando comparado ao grupo controle com outras dermatoses crônicas. O prejuízo na qualida-



de vida pode ser importante mesmo em pacientes com áreas pequenas de acometimento (por exemplo, palmas e plantas). O impacto na vida sexual dos pacientes pode chegar a 71% dos casos.

3. Eficácia do medicamento

Guselkumab é um anticorpo IgG1K humano que se liga à subunidade p19 da IL-23, inibindo assim a sinalização da IL-23. Esse fármaco foi aprovado pela FDA em julho de 2017 para psoríase em placas moderada a grave. VOYAGE 1 e VOYAGE 2 foram estudos de fase 3, duplo-cego, placebo e ativo comparador controlado de 837 e 992 pacientes, respectivamente, randomizados para receber adalimumabe (80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 1, depois na dose de 40 mg a cada 2 semanas, guselkumab 100 mg nas semanas 0, 4 e 12, ou placebo.¹¹ Os desfechos co-primários para ambos os ensaios foram a porcentagem de pacientes que atingiram o PASI 90 e uma avaliação global do examinador (IGA) 0 ou mínimo (1) na semana 16. Na semana 16 de ambos os ensaios, os valores de PASI 90 foram estatisticamente superiores para o guselkumab (VOYAGE 1, 73,3%; VOYAGE 2, 70,0%) comparado ao adalimumabe (VOYAGE 1, 49,7%; VOYAGE 2, 46,8%) e placebo (VOYAGE 1, 2,9%; VIAGEM 2, 2,4%) ($P < 0,001$). Além disso, os pacientes com guselkumab atingiram uma taxa mais alta de IGA de 0 e 1 na semana 12 (85,1% na VOYAGE 1 e 84,1% na VOYAGE 2) do que os pacientes com adalimumabe (65,9% na VOYAGE 1 e 67,7% na VOYAGE 2) e placebo (6,9% na VIAGEM 1 e 8,5% na VIAGEM 2) ($P < 0,001$). A frequência de Eventos adversos foi comparável entre todos os grupos em ambos os ensaios. Durante o período de tratamento de 16 semanas, 51,7% e 47,6% dos grupos de guselkumab em VOYAGE 1 E VOYAGE 2, respectivamente; 51,1% e 48,4% dos grupos de adalimumab; e 49,4% e 44,8% dos grupos placebo relataram pelo menos 1 evento adverso. Os mais comuns em todos os grupos foram em nasofaringite, cefaleia e IRH. Eventos adversos também ocorreram em taxas seme-

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



lhantes: 2,4% e 1,6% no grupo guselkumab em VOYAGE 1 e VOYAGE 2, respectivamente; 2,4% e 1,8% no grupo adalimumab; e 1,7% e 1,2% no grupo placebo.^{11,12} Ocorreu um caso de malignidade no estudo VOYAGE 1: carcinoma basocelular no grupo guselkumab. Ocorreram três eventos cardiovasculares principais em ambos os ensaios: 1 IM no grupo guselkumab em cada tentativa e 1 IM no grupo adalimumab em VOYAGE 1.

4. Evidências científicas

O Guselkumab é um anticorpo monoclonal humano que tem como alvo a subunidade p19 da IL-23 aprovada para o tratamento de doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, candidatos a terapêutica sistêmica ou fototerapia. Este medicamento bloqueia o eixo IL-23 / IL-17, que tem sido implicado em desempenhar um papel fundamental na patogênese da psoríase. O Guselkumab é o primeiro inibidor específico da IL-23 a ser aprovado para o tratamento da psoríase em placas. Os resultados dos ensaios clínicos de fase II e III demonstraram uma excelente segurança e eficácia do guselkumab. Os inibidores de IL-23 podem oferecer benefícios potenciais em relação às terapias existentes para psoríase em placas moderada a grave em termos de segurança, frequência de administração e eficácia.

Os dados de um estudo de Fase I-III em uma população de pacientes revelaram que o guselkumab provou ser superior ao placebo ou ao adalimumab com base na redução de 90% do Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) ou uma pontuação estática do Physician Global Assessment (sPGA). 0 ou 1 da linha de base.

5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

- Ácido salicílico: pomada a 5%
- Alcatrão mineral: pomada a 1%
- Clobetasol: creme a 0,05%

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



- Clobetasol: solução capilar a 0,05%
- Dexametasona: creme a 0,1%
- Calcipotriol: pomada a 0,005%
- Acitretina: cápsulas de 10 e 25 mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e ampolas de 50 mg/2 mL
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/mL frasco de 50 mL

NOTA: O psoraleno se inclui no procedimento 0303080116 - Fototerapia com fotosensibilização (por sessão), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

6. Sobre a liberação pela ANVISA

Registro ANVISA nº 1123634180011 – TREMFYA

7. Sobre a incorporação pela CONITEC

Não houve incorporação desta tecnologia pela CONITEC.

8. Do fornecimento da medicação pelo SUS

O fármaco não faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS).

9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público



Guselkmabe (TREMIFYA) não está presente no PCDT do SUS-Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase, Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013.

10. Custo da Medicação

MEDICAMENTO	CUSTO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE DO MEDICAMENTO	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
TREMIFYA	6.848,75	07 ampolas/ano	25 47.941,

11. Conclusões

EM RESPOSTAS AOS QUESTIONAMENTOS

- a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

Sim. O Guselkumab é um anticorpo monoclonal humano que tem como alvo a subunidade p19 da IL-23 aprovada para o tratamento de doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, candidatos a terapêutica sistêmica ou fototerapia. Este medicamento bloqueia o eixo IL-23 / IL-17, que tem sido implicado em desempenhar um papel fundamental na patogênese da psoríase. O Guselkumab é o primeiro inibidor específico da IL-23 a ser aprovado para o tratamento da psoríase em placas. Os resultados dos ensaios clí-



nicos de fase II e III demonstraram uma excelente segurança e eficácia do guselkumab. Os inibidores de IL-23 podem oferecer benefícios potenciais em relação às terapias existentes para psoríase em placas moderada a grave em termos de segurança, frequência de administração e eficácia. Os dados de um estudo de Fase I-III em uma população de pacientes revelaram que o guselkumab provou ser superior ao placebo ou ao adalimumab com base na redução de 90% do Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) ou uma pontuação estática do Physician Global Assessment (sPGA)

b) há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

-Sim, porém de acordo com relatório médico a paciente já fez uso de metotrexate e apresentou toxicidade hepática. Não há relato do uso prévio de outras medicações disponíveis no SUS. O relatório cita uso anterior de dois fármacos com comprovada eficácia clínica, mas a paciente não obteve resposta satisfatória. Vale ressaltar que o protocolo do SUS é de 2013 e essas medicações são consideradas novas tecnologias e ainda não foram incorporadas pelo SUS.

c) existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

- Não há relato do uso prévio pela parte autora de outras medicações disponíveis pelo SUS, entretanto foi descrito que a mesma já fez uso de novas tecnologias sem resposta satisfatória. O protocolo do SUS data de 2013 e não contemplava as drogas mais novas e mais eficazes contra a doença que acomete a parte autora.

d) o fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

-O fármaco solicitado tem registro na ANVISA (nº 1123634180011 – TREMFYA), porém não é disponibilizado pelo SUS.



e) em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?

-Sim, porém de acordo com relatório médico a paciente já fez uso de metotrexate e apresentou toxicidade hepática. Se considerarmos que a mesma é portadora de hipertensão arterial sistêmica, obesidade, diabetes, esteatose hepática os fármacos disponíveis para tratamento sistêmico da psoríase grave podem ter efeito colaterais severos e agravar o quadro clínico geral da paciente.

f) havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

-No caso da parte autora citada, a mesma não obteve sucesso com os tratamentos pelo SUS que já utilizou previamente e não há disponibilidade no SUS das novas medicações consideradas inovações tecnológicas. Os estudos atuais continuam a apoiar o uso de agentes biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave, com melhores perfis de eficácia e segurança do que os agentes sistêmicos tradicionais. Novos agentes anti-IL-17 e vários novos agentes orais estão em desenvolvimento e mostraram-se promissores em ensaios clínicos

g) considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

-Como a parte autora e seu médico relatam que ela já fez uso das medicações disponíveis pelo SUS sem sucesso e de outras medicações mais novas (outros dois agentes biológicos), também sem obter boa resposta, podemos afirmar nesse caso que o fármaco seria uma boa opção para tratar sua enfermidade.

12. Referências



1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase, Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013.
2. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *Am J Clin Dermatol.* 2014; 15:165-80.
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013; 133:377-85.
4. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 976-986
5. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2015; 373: 136-144
6. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 405-417
7. Reich K, Armstrong AW, Foley P et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 418-431
8. Sofen H, Smith S, Matheson RT, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133:1032-1040.



9. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014; 371:326-338.
10. Gaspari AA, Tying S. New and emergic biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. *Dermatol Ther* 2015; **28**: 179–193.
11. Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A. A review of biologic therapies targeting IL-23 and IL-17 for use in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatol Ther* 2016; **6**: 1–2.
12. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):116–24 e7.
13. Yang EJ, Sanchez IM, Beck K, Sekhon S, Wu JJ, Bhutani T. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Apr; 11 (4): 333-344. Epub 2018 Mar 6.
14. Nawas Z, Hatch M, Ramos E, Liu M, Tong Y, Peranteau A, Tying S. A Review of Guselkumab, an IL-23 Inhibitor, for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis *Skin Therapy Lett*. 2017 Mar; 22(2): 8-10.