



NOTA TÉCNICA NÚMERO 232

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

Número do processo: 0182221-
76.2018.8.06.0001

Data: 11/03/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-4
3. Eficácia do medicamento-----	4-6
4. Evidências científicas-----	6-8
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	8-9
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	9
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	9
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	9
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	10
10. Custo da medicação-----	10
11. Conclusões-----	10-13
12. Referências-----	13-14

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

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA

1. Tema

Trata-se da paciente C.B.S., 37 anos brasileira, auxiliara de professora, RG 95014017594 SSP CE, CPF: 854.639.063-00 com história clínica de diarreia com sangue/muco, pancolite vista em exame de colonoscopia e histopatológico compatível com diagnóstico de Retocolite Ulcerativa (CID = K 51). De acordo com o relatório médico a mesma já fez uso de azatioprina e mesalazina sem resposta satisfatória e foi prescrito adalimumab 40 mg, 04 ampolas subcutâneas (SC) ao dia, depois de 15 dias 02 ampolas SC e depois 01 ampola a cada 15 dias por tempo indeterminado.

2. Considerações teóricas

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença idiopática, caracterizada por episódios recorrentes de inflamação acometendo predominantemente a camada mucosa do cólon. A doença sempre afeta o reto e acomete também variáveis porções proximais do cólon. O acometimento é quase sempre de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas. A extensão da doença é mais bem avaliada por meio da colonoscopia e os pacientes podem ser classificados de acordo com a localização da doença: - Limitada ao reto: proctite (doença limitada aos 15 cm distais do reto); - Até a porção média do sigmoide: proctossigmoidite (doença limitada aos 30 cm distais do reto); - Com acometimento do cólon descendente até o reto: colite esquerda - Com acometimento de porções proximais à flexura esplênica: pancolite. Inexiste consenso em relação à definição de remissão da RCU. Há pacientes que permanecem em remissão por longos períodos, mas a probabilidade de permanecer sem recidiva por dois anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon das agudizações prévias. Quando ocorre variação no quadro clínico em relação às

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

nat.ceara@tjce.jus.br



agudizações anteriores, está indicada reavaliação da extensão da doença. A doença pode iniciar em qualquer idade, sendo homens e mulheres igualmente afetados. O pico de incidência parece ocorrer dos 20 aos 40 anos, podendo haver um segundo pico de incidência nos idosos. Uma prevalência estimada de 22,6 casos por 100.000 habitantes foi encontrada em um estudo publicado em 2009 na cidade de São Paulo. Não foram encontrados estudos de prevalência em crianças no Brasil. A gravidade da doença é mais bem avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts que são úteis na definição terapêutica. As agudizações são classificadas em três categorias: a) leve: quatro ou menos evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de sedimentação globular na faixa da normalidade; b) moderada: quadro intermediário entre leve e grave; e c) grave: seis ou mais evacuações por dia com sangue, com evidência de comprometimento sistêmico, tais como febre, taquicardia, anemia e velocidade de sedimentação globular acima de 30mm/h. Casos com mais de 10 evacuações ao dia, necessidade de transfusão sanguínea, megacólon tóxico ou perfuração intestinal, além dos achados de taquicardia, febre e velocidade de sedimentação globular elevados, devem ser considerados como de RCU fulminante (5). A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. O diagnóstico da retocolite ulcerativa é baseado no quadro clínico, achados endoscópicos e resultado do exame anatomopatológico. O quadro clínico usual consiste em início insidioso de diarreia, sangramento retal, eliminação de muco e dor abdominal. Na história patológica, pode estar presente episódio prévio - semanas ou meses antes - de sangramento retal autolimitado. Os achados mais comuns ao exame físico são palidez, perda de peso, dor abdominal à palpação e evidência de sangramento ao toque retal. Como o tratamento é realizado de acordo com a gravidade e extensão da doença, a retossigmoidoscopia flexível é útil na fase aguda para definir as por-

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

nat.ceara@tjce.jus.br



ções acometidas, devendo ser realizada de preferência sem preparo do intestino e evitando-se a insuflação excessiva de ar. A colonoscopia não é indicada na fase aguda, a não ser que haja dúvida diagnóstica. Os achados clássicos à endoscopia são perda do padrão vascular, enantema, granularidade da mucosa, petéquias, erosões, friabilidade e, algumas vezes, hemorragia. Os achados usualmente são contínuos, em contraste ao acometimento regional visto usualmente na Doença de Crohn. O episódio inicial é leve na maioria dos pacientes, moderado em cerca de 30% e cerca de 1% dos pacientes apresentam-se com doença fulminante. O exame anatomopatológico do material obtido por biópsia do cólon pode mostrar abscessos de criptas e alterações crônicas, como ramificação de criptas, atrofia de glândulas e perda de células caliciformes, entre outras, devendo sempre ser realizado.

3. Eficácia do medicamento

O adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano contra o TNF- α . Ensaio de Fase III em pacientes com RCU ativa moderada a grave demonstraram a segurança e eficácia do adalimumabe em induzir e manter a remissão clínica em uma dose de indução de 160/80 mg (semana 0 / semana 2) e uma dose de manutenção de 40 mg semana. Colombel et al. mostraram que o tratamento em longo prazo com adalimumabe por até 4 anos é bem tolerado e é benéfico para pacientes com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave. Com base nesses resultados, o adalimumabe foi aprovado mundialmente para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave.

A segurança e eficácia de múltiplas doses de HUMIRA® (adalimumabe) foi testada em pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave (escore Mayo de 6 a 12 e com subtotal de endoscopia de 2 a 3 pontos) em dois estudos randomizados, duplo-cego, placebo controlados. Os pacientes tinham de ter um diagnóstico de colite ulcerativa por mais de 90 dias, confirmado por endoscopia. Eles ti-

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

nat.ceara@tjce.jus.br



nham de ter a doença ativa apesar do tratamento com pelo menos um dos seguintes corticosteroides orais ou imunossupressores: prednisona, azatioprina ou 6 - mercaptopurina . Os pacientes foram excluídos da participação nos estudos se eles tinham uma história de colectomia subtotal com ileostomia ou proctocolectomia com reservatório ileal e anastomose ileoanal, bolsa de Koch ou ileostomia para retocolite ulcerativa ou se estava planejando uma cirurgia intestinal, ou se eles tinham um diagnóstico vigente de colite fulminante e / ou megacólon tóxico, colite indeterminada, ou doença de Crohn , se sua doença estava limitada ao reto (proctite ulcerativa), ou se eles estavam recebendo nutrição parenteral . Pacientes com Clostridium difficile positivo no exame de fezes, infecções que requerem tratamento intravenoso , que tinha um histórico de malignidade tratada com sucesso diferente de carcinoma cutâneo de células escamosas não metastáticas ou basocelular e/ou carcinoma localizado no colo do útero , ou uma história de listeria, histoplasmose, infecção crônica ou ativa da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana, síndrome da imunodeficiência, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, ou tuberculose não tratada (TB) também foram excluídos , bem como os pacientes cuja endoscopia mostrou evidências de displasia ou malignidade. No estudo UC-I 25 , 390 pacientes que nunca foram tratados com antagonistas de TNF foram randomizados para receber: placebo nas semanas 0 e 2 ou 160 mg de HUMIRA® (adalimumabe) na semana 0 seguido por 80 mg na semana 2, ou 80 mg de HUMIRA® (adalimumabe) na semana 0 seguido por 40 mg na semana 2. Depois da semana 2, pacientes que receberam HUMIRA® (adalimumabe) nas semanas anteriores, receberam 40 mg de HUMIRA® (adalimumabe) a cada 14 dias. A remissão clínica (definida como $\text{score Mayo} \leq 2$ sem subtotal > 1) foi avaliada na semana 8. No estudo UC-II26 , 248 pacientes receberam 160 mg de HUMIRA® (adalimumabe) na semana 0, 80 mg na semana 2 e 40 mg a cada 14 dias nas semanas seguintes, e, 246 pacientes receberam placebo. Os resultados clínicos foram avaliados para indução de remissão na semana 8 e para manutenção da remissão na semana 52. Indivíduos induzidos com 160/80 mg

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

nat.ceara@tjce.jus.br



de HUMIRA® (adalimumabe) atingiram a remissão clínica versus o placebo na semana 8 em porcentagens estatística e significativamente maiores no estudo UC-I (18% vs 9%, respectivamente, $p=0.031$) e no estudo UC-II (17% vs 9%, respectivamente, $p=0,019$). No estudo UC-II, entre os tratados com HUMIRA® (adalimumabe) que estavam em remissão na semana 8, 21/41 (51%) estavam em remissão na semana 52. Aproximadamente 40% dos pacientes do estudo UC-II apresentaram falha da terapia primeiro com o tratamento com anti-TNF infliximabe. A eficácia de HUMIRA® (adalimumabe) nestes pacientes foi reduzida, quando comparada com os pacientes que não tiveram um tratamento prévio com anti-TNF. Entre estes pacientes que haviam falhado no tratamento prévio com anti-TNF, a remissão foi alcançada na semana 52 por 3% no grupo placebo e 10% no grupo com HUMIRA® (adalimumabe). Os pacientes dos estudos UC-I e UC-II tiveram a opção de continuar um estudo aberto de extensão de longo prazo (UC-III). Após três anos de tratamento com HUMIRA® (adalimumabe), 74% (268/360) continuaram em remissão clínica por escore parcial Mayo. Qualidade de Vida No estudo UC-II, uma melhora maior na nota total do questionário de doença específica para doença inflamatória intestinal (IBDQ) foi alcançada na semana 52 em pacientes randomizados para 160/80 mg de HUMIRA® (adalimumabe) comparado com placebo ($p= 0,007$).

4. Evidências científicas

Recentemente, as opções terapêuticas para RCU aumentaram, e vários agentes biológicos, incluindo anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF: infliximab, certolizumab pegol, adalimumab e golimumab) e anti-integrinas: natalizumab e vedolizumab, estão agora disponíveis na prática clínica. Esses agentes biológicos são uma ótima escolha para o tratamento de pacientes com RUC ativa moderada a grave que não foram tratados com sucesso com terapias convencionais, que consistem em esteróides e / ou imunomoduladores. Recentemente, duas metanálises de rede foram conduzidas para



comparar a eficácia de vários agentes biológicos no tratamento da RUC moderada a severamente ativa. Danese et al. mostraram que os agentes biológicos (adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) foram superiores ao placebo em termos de indução ou manutenção da remissão clínica e sugeriram que o infliximabe tem maior probabilidade de induzir um desfecho clínico favorável do que o adalimumabe. Stidham et al. demonstraram que agentes biológicos (infliximabe, adalimumabe e golimumabe) são eficazes na indução e manutenção da remissão da RCU e mostraram que nenhum agente isolado é clinicamente superior a qualquer outro. Ao decidir sobre um agente biológico, vários parâmetros, incluindo a preferência do paciente, potencial para imunogenicidade e custo-efetividade, bem como a eficácia e segurança comparativas devem ser considerados. Como o adalimumabe é administrado por via subcutânea e requer um tempo curto para a terapia, que consiste em uma única injeção, esse agente pode ser usado conveniente e facilmente em casa. Uma pesquisa prospectiva para avaliar as preferências dos pacientes para a seleção de agentes anti-TNF revelou que a maioria dos pacientes prefere agentes que foram administrados por injeção subcutânea em vez de infusão intravenosa. Associações entre eventos imunogênicos (como reações à infusão e perda de resposta) e anticorpos para infliximab ou adalimumab foram demonstrados. Segundo os dados de Ben-Horin et al., os anticorpos anti-adalimumabe não apresentam reação cruzada com o infliximabe, e a troca entre infliximabe e adalimumabe é frequentemente defendida quando a resposta a um medicamento é perdida. Problemas de custo também podem orientar a escolha do tratamento. No entanto, os dados sobre a relação custo-eficácia dos agentes biológicos ainda estão faltando. Recentemente, Zhang et al. relataram uma meta-análise da eficácia e segurança do adalimumabe em pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave que não respondem às terapias convencionais. Nesse estudo, três ensaios clínicos randomizados foram incluídos para comparar a eficácia e segurança de adalimumab a um placebo. Os autores revelaram que o adalimumabe foi mais eficaz do que o placebo na

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

nat.ceara@tjce.jus.br



produção de respostas clínicas de remissão clínica, resposta clínica, cicatrização da mucosa e questionário de doenças inflamatórias intestinais na semana 8 e na semana 52, sem efeitos colaterais graves significativos. Esses resultados sugerem que o adalimumabe é uma opção eficaz para induzir e manter a remissão clínica em pacientes com RUC ativa moderada a grave que não respondem às terapias convencionais. O uso combinado de infliximab e terapia com tiopurina foi superior à monoterapia com infliximabe em pacientes com RUC que foram ingênuos para ambos os agentes. Zhang et al. mostraram que o adalimumabe foi superior ao placebo na semana 8 em pacientes com RUC recebendo terapia imunomoduladora, enquanto taxas de remissão semelhantes na semana 8 foram observadas nos grupos adalimumabe e placebo que não estavam recebendo terapia imunomoduladora. Estes resultados indicam que a combinação de adalimumab e um imunomodulador pode ser superior à monoterapia de adalimumab em pacientes com RUC. Na ausência de testes comparativos, estes resultados podem ser úteis na escolha do adalimumabe como uma opção de tratamento para pacientes com RUC moderada a severamente ativa. No entanto, este estudo tem algumas limitações; o número de estudos incluídos foi relativamente pequeno e o período de acompanhamento analisado não foi superior a 1 ano. Além disso, estudos comparativos clínicos randomizados diferem da prática clínica da vida real com relação a várias condições, tais como critérios de inclusão e exclusão, gravidade da doença e indicações. adalimumabe em pacientes com RUC moderada a severamente ativa.

5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Fármacos e esquema de administração

- sulfasalazina: comprimidos de 500 e 800 mg
- mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositórios de 250, 500 e 1000 mg; enemas de 1 e 3 g
- hidrocortisona: frasco-ampola de 100, 300, 500 e 1000 mg

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

nat.ceara@tjce.jus.br



- prednisona: comprimidos de 5, 20 e 50 mg
- azatioprina: comprimidos de 50 mg
- 6-mercaptopurina: comprimidos de 50 mg
- ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/ml; ampolas com 50 e 250 mg

6. Sobre a liberação pela ANVISA

Adalimumabe está registrado na ANVISA com o número 25351.068850/2014-78. Validade: 30/04/2023

7. Sobre a incorporação pela CONITEC

O medicamento NÃO foi incorporado pela CONITEC para o protocolo de Retocolite Ulcerativa.

8. Do fornecimento da medicação pelo SUS

O fármaco faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e do componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS), porém não foi incorporado no protocolo para Retocolite Ulcerativa, sendo assim não é fornecido pelo SUS para esse diagnóstico.

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

Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002

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

nat.ceara@tjce.jus.br



O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da saúde para Retocolite Ulcerativa de 2002, não contempla os novos agentes biológicos anti TNF α como o adalimumab. Necessita ser revisto assim como foi revisado o PCDT da doença de Chron em 2017 e já contempla as novas drogas biológicas.

10. Custo da Medicação

MEDICAMENTO	CUSTO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE DO MEDICAMENTO	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
ADALIMUMAB 40 MG INJ	2515,27	02 amp/mês	30.183,24

11. Conclusões

EM RESPOSTAS AOS QUESTIONAMENTOS

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

Sim. Ensaios clínicos randomizados compararam a eficácia e segurança de adalimumab a um placebo no tratamento da RCU moderada a grave. Os autores revelaram que o adalimumabe foi mais eficaz do que o placebo na produção de respostas clínicas de remissão clínica, resposta clínica, cicatrização da mucosa e



questionário de doenças inflamatórias intestinais na semana 8 e na semana 52, sem efeitos colaterais graves significativos. Esses resultados sugerem que o adalimumabe é uma opção eficaz para induzir e manter a remissão clínica em pacientes com RUC ativa moderada a grave que não respondem às terapias convencionais

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

Alguns fármacos disponíveis pelo SUS já foram usados pela paciente sem resposta satisfatória e os dados de literatura recentes mostram a superioridade dos novos agentes na eficácia do tratamento da RCU moderada grave em atividade.

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

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para retocolite ulcerativa do Ministério da Saúde data de 2002, não contempla os novos agentes biológicos anti TNF α , e necessita ser revisto assim como foi revisado o PCDT da doença de Chron em 2017 e já contempla as novas drogas biológicas.

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

Sim, Adalimumab está liberado pela ANVISA Registro número: 25351.068850/2014-78 com Validade até 30/04/2023 e indicação para retocolite ulcerativa. O mesmo faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e do componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS), porém NÃO para diagnóstico de retocolite ulcerativa.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



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

Sim, mas a paciente já fez uso sem resposta satisfatória.

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?

Não. Dados de literatura evidenciam que os novos agentes biológicos anti TNF α como o adalimumabe são opções eficazes para induzir e manter a remissão clínica em pacientes com RCU ativa moderada a grave que não respondem às terapias convencionais

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?

Sim. Como a parte autora e seu médico relatam que ela já fez uso de algumas das medicações disponíveis pelo SUS sem obter resposta adequada sem sucesso e que a medicação solicitada tem dado de literatura suficientes que comprovam sua eficácia, podemos afirmar nesse caso que o fármaco seria uma boa opção para tratar sua enfermidade.

12. Referências

1. Patrícia zacharias, P; rogerio saad-hossne, ; [juliano coelho ludvig](#); [fábio vieira teixeira](#); antonio carlos moraes; aderson omar mourão cintra damião; paulo gustavo

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

nat.ceara@tjce.jus.br



kotze. Adalimumabe no manejo da retocolite ulcerativa inespecífica: resultados de um estudo multicêntrico observacional brasileiro. *Journal of Coloproctology*, volume 37, number 1, 2017, pp. 24-25(2).

2. Hussey M, Mc Garrigle R, Kennedy U, Holleran G, Kevans D, Ryan B, Breslin N, Mahmud N, McNamara D. Long-term assessment of clinical response to adalimumab therapy in refractory ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;28(2):217-21.

3. L, Pugliese D, Armuzzi A. Update on the management of inflammatory bowel disease: specific role of adalimumab. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011; 4:163-72. Epub 2011 Jul 15

4. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Repici A, Malesci A, Danese S Adalimumab in ulcerative colitis: hypes and hopes. *S. Expert Opin Biol Ther*. 2011 Jan; 11(1):109-1

5. Yang Z, Ye XQ, Zhu YZ, Liu Z, Zou Y, Deng Y, Guo CC, Garg SK, Feng JS. *Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe ulcerative colitis: a meta-analysis.. Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(1):86-93. Epub 2015 Jan 15.

6. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials. *Gut Liver*. 2016 Mar; 10(2): 262-74.

7. Kim JH, Cheon JH. Understanding the Role of Adalimumab in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Gut Liver*. 2016 Mar; 10(2): 162-3

8. de Souza, HS, and Fiocchi, C (2016). Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 13, 13-27.

9. Danese, S, Vuitton, L, and Peyrin-Biroulet, L (2015). Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 12 537-545.



Park, SC, and Jeen, YT (2015). Current and emerging biologics for ulcerative colitis. *Gut Liver*. 9, 18-27.

10. Sandborn, WJ, van Assche, G, and Reinisch, W (2012). Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 142, 257-265.e3.

11. Colombel, JF, Sandborn, WJ, and Ghosh, S (2014). Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol*. 109, 1771-1780.

12. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para Retocolite Ulcerativa

12. Humira® Adalimumab Bula ANVISA aprovada em 18/09/2017.