



NOTA TÉCNICA NÚMERO 446

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0207684-25.2015.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

30/07/2020

Data do Parecer: 26/08/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
2. Considerações teóricas -----	
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	
8. Custo do tratamento -----	
9. Conclusões -----	
10. Sobre as perguntas formuladas -----	
11. Referências -----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso trimestral do medicamento **ustequinumabe (Stelara®)** para paciente com psoríase vulgar e artrite psoriásica previamente tratada com anti-inflamatório não-esteroidal, prednisona, metotrexato, adalimumabe, etanercepte e infliximabe, sem controle adequado.

2) Considerações teóricas

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que apresenta predominantemente manifestações cutâneas, ungueais e articulares. Costuma ter características clínicas variáveis e um curso recidivante. Acomete cerca de 2% da população mundial. Pode ser uma doença incapacitante tanto pelas lesões cutâneas, que dificultam a inserção social, quanto pela presença da forma articular (artrite psoriásica). Influencia negativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados e ocasiona significativo impacto socioeconômico para o sistema de saúde.

Caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-escamosas, de dimensões variadas, com bordas bem delimitadas e graus variáveis de acúmulo de escamas. As lesões na forma de placas (psoríase vulgar) são simétricas e localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, couro cabeludo e região lombossacra. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido.

As formas clínicas da psoríase têm características peculiares, mas podem ser sobrepostas: crônica em placas (ou vulgar), em gotas, pustulosa, eritrodérmica, invertida (flexora) e ungueal. A psoríase crônica em placas é a apresentação mais frequente.



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. Os fatores desencadeantes podem ser o clima frio, infecções, 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), entre outros.

A psoríase é uma doença crônica e incurável. A maioria dos pacientes necessita de seguimento e controle vitalício das lesões. Cerca de 80% dos casos são considerados leves a moderados e melhoram com tratamento tópico; os casos considerados graves correspondem a aproximadamente 20% e frequentemente necessitam de terapêutica sistêmica. O objetivo do tratamento é obtenção de períodos prolongados de remissão da doença.

Geralmente, o tratamento é iniciado com fármacos por via tópica e acrescentam-se os sistêmicos, como fototerapia, medicamentos por via oral e injetáveis de acordo com a gravidade, sempre levando em consideração as comorbidades dos pacientes e contraindicações para os fármacos que possam vir a apresentar.

Os medicamentos tópicos são administrados diretamente sobre as lesões cutâneas e estão indicados para todos os casos de psoríase. Tópicos ceratolíticos, emolientes, corticoides tópicos e inibidores da calcineurina estão entre os fármacos recomendados. Os tratamentos tópicos também podem ser utilizados como adjuvantes da terapia sistêmica e na manutenção do tratamento após a redução da dose ou sua suspensão.

Para os pacientes com psoríase moderada a grave, devem-se acrescentar medicamentos sistêmicos. As opções disponíveis são fototerapia, metotrexato, acitretina, ciclosporina e os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe e secuquinumabe. Os fármacos sistêmicos de primeira linha incluídos no Protocolo Clínico do Ministério da Saúde são o metotrexato, a acitretina e a



ciclosporina. Em caso de falha destes, os medicamentos biológicos estão indicados. Estudos controlados com placebo em pacientes que já haviam falhado na obtenção de resposta com a terapia padrão mostraram que etanercepte, adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe alcançaram altas taxas de redução dos sinais e sintomas da doença. Assim, os medicamentos biológicos constituem uma adequada opção terapêutica nos casos que não responderam ou que tenham contraindicações ao uso dos medicamentos sintéticos.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga à subunidade da proteína p40 que é comum às interleucinas 12 e 23. Diversos estudos avaliaram a eficácia do medicamento em pacientes com psoríase moderada a grave.

Bilal et al., 2018 analisaram sistematicamente a eficácia e segurança de diferentes agentes biológicos no tratamento da psoríase em placa moderada a grave. Seis ensaios clínicos randomizados com ustequinumabe foram incluídos. A taxa de risco (RR) em comparação com placebo para alcançar o PASI-75, definido como uma redução superior a 75% de um escore de gravidade da psoríase, foi de 13,7 (IC 95% 8,4-22,2, $p < 0,001$) para ustequinumabe 45 mg. Para o PASI-90, interpretado como uma redução de 90% ou mais dos marcadores de gravidade, o RR comparado ao placebo foi de 25,9 (IC 95% 15,9–42,4, $p < .00001$). Os achados mostram um impacto robusto do medicamento no controle dos sinais e sintomas da doença.

O ustequinumabe é caracterizado pelo bom perfil de segurança. Em meta-análises de estudos controlados por placebo, a incidência de eventos adversos comuns e eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos tratados com ustequinumabe e os grupos placebo. Nas fases subsequentes dos estudos, a incidência de infecções graves permaneceu baixa, acometendo menos de 1% dos pacientes, mesmo com cinco anos de seguimento. Uma análise de dados de segurança de ensaios com pacientes com psoríase realizada pelo FDA, baseada em



dados de 2266 pacientes, dos quais 70% usaram ustequinumabe por pelo menos 6 meses, mostrou ausência de associação com linfopenia ou outros efeitos tóxicos cumulativos. O número de malignidades foi semelhante ao do placebo, correspondendo ao esperado para a população em geral. Dados semelhantes foram encontrados para eventos cardiovasculares.

A agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, a NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), recomenda o uso do ustequinumabe ou de outro biológico (adalimumabe, etanercept e secuquinumabe) no tratamento de adultos com psoríase em placas grave ou com falha ou intolerância à terapia sistêmica padrão, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA. O CADTH, órgão canadense de avaliação de tecnologia em saúde, recomenda que o ustequinumabe seja listado para pacientes com psoríase grave e debilitante com envolvimento extenso do corpo ou acometimento significativo da face, mãos, pés ou região genital, falha ou intolerância ao tratamento com metotrexato, ciclosporina e fototerapia.

Os resultados apresentados pelos estudos listados acima fornecem um embasamento para qualificar o ustequinumabe com seguro e eficaz para o tratamento de casos selecionados de psoríase moderada a grave que não respondam ou tenham contraindicação de uso à terapia padrão atual.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	Stelara®
Princípio ativo	Ustequinumabe
Registro ANVISA	112363394
Vencimento do registro	10/2029
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	Solução injetável de uso subcutâneo de 45 mg, 90 mg ou 130



mg

Laboratório	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> • Stelara® é indicado no 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 A associada à administração de psoraleno (PUVA)

*<https://consultas.anvisa.gov.br> (14) (Acesso 16 Mai 2020)

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Os membros da CONITEC presentes na 70ª reunião do plenário, no dia 30/08/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do ustequinumabe na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Segundo Ministério da Saúde, com a atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de psoríase realizada em setembro de 2019, os pacientes com psoríase moderada a grave, além dos tratamentos tópicos, devem receber medicamentos sistêmicos. As opções disponíveis são fototerapia, metotrexato, acitretina, ciclosporina e os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe e secuquinumabe.

Conforme relatório de recomendação da CONITEC, pacientes com falha, intolerância ou contraindicação à terapia sistêmica inicial padrão (metotrexato, acitretina ou ciclosporina) devem ser tratados com o adalimumabe, um agente de segunda linha. Em caso de falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe, o ustequinumabe estaria indicado (figura 1).



Segundo o relatório do médico assistente, a parte autora é portadora de psoríase extensa e foi teve falha à terapia prévia com metotrexato e adalimumabe, além de outros agentes. Ela preenche, assim, os critérios de indicação de ustequinumabe do Ministério da Saúde.

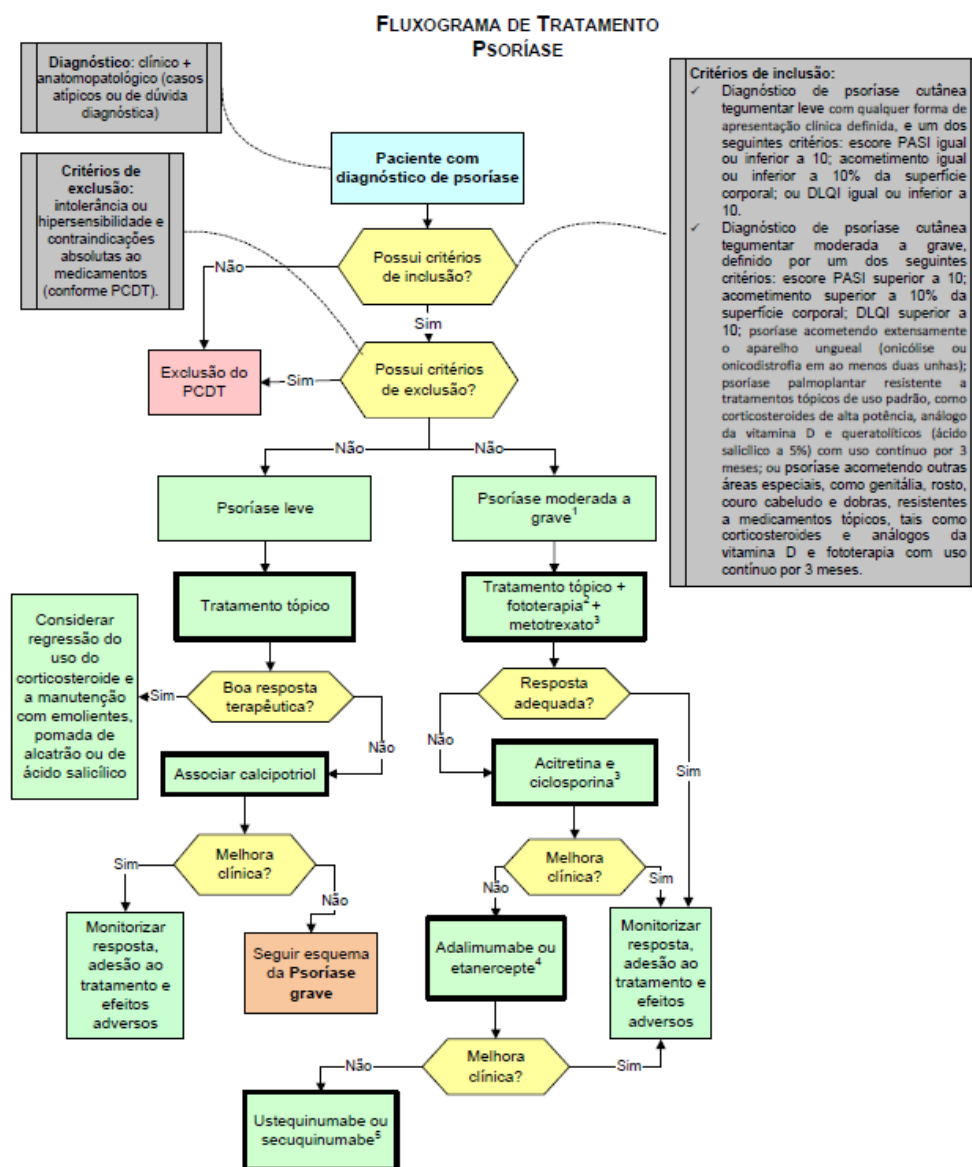


Figura 1. Algoritmo de tratamento da psoríase do Ministério da Saúde.



7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Após a atualização do PCDT de psoríase realizada em setembro de 2019, o SUS passou a disponibilizar os seguintes medicamentos para o tratamento da doença:

- Ácido salicílico: pomada a 50 mg/g (5%).
- Alcatrão mineral: pomada a 10 mg/g (1%).
- Clobetasol: creme a 0,5 mg/g (bisnaga com 30 g) e solução capilar a 0,5 mg/g (frasco com 50 g).
- Dexametasona: creme a 1 mg/g (0,1%).
- Calcipotriol: pomada a 50 mcg/g (0,005%).
- Acitretina: cápsulas de 10 e 25 mg.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/ml (frasco com 2 ml)
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg, solução oral de 100 mg/ml (frasco de 50 ml) e solução injetável de 50mg.
- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.
- Etanercepte: solução injetável de 25 mg e 50 mg.
- Ustequinumabe: solução injetável de 45 mg/0,5 ml e solução injetável de 90 mg/1,0 ml.
- Secuquinumabe: 150 mg/ml pó para solução injetável.

O ustequinumabe já foi integrado à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 26/08/2020 (14). Os custos referem-se ao tratamento de manutenção com aplicações trimestrais de ustequinumabe, que se aplica ao caso da parte autora.

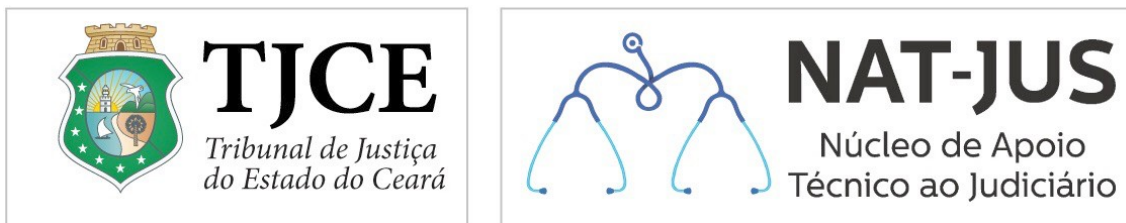


TABELA DE PREÇOS (R\$)

Ustequinumabe	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
STELARA 45 mg 45 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,5 ML	10.649,60	NA	8.510,10	3.081,53	36.978,41

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora. NA Não se aplica

9) Conclusões

A parte autora é portadora de psoríase e artrite psoriásica previamente tratada com numerosas estratégias terapêuticas, incluindo metotrexato, adalimumabe, etanercepte e infliximabe, mas apresentou falha aos dois medicamentos. Nesta circunstância, o PCDT do Ministério da Saúde recomenda o uso de ustequinumabe para controle da doença. O custo anual do tratamento é de R\$ 36.978,41. A droga é ativa e segura, foi aprovada pela ANVISA com esta indicação e foi integrada ao RENAME 2020.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) A medicação solicitada é adequada para o tratamento da moléstia de que padece a parte autora? Possui registro na ANVISA? Foi incorporada pelo SUS?

Sim, é adequada. Possui registro na ANVISA e foi incorporada ao SUS.

b) Em caso de não incorporação, qual a razão?

Não se aplica.



c) Há outros fármacos/tratamentos incorporados pelo SUS, com igual eficácia e custo mais reduzido? Quais?

Sim, mas já foram utilizados pela parte autora, ou há contraindicação a seu uso prolongado. No momento há falha ao tratamento instituído.

d) Considerando os documentos residentes nos autos, especialmente os de páginas 105/108, é possível afirmar que a parte autora já exauriu fármacos/tratamentos disponibilizados voluntariamente pelo SUS?

Sim.

e) Há diferença entre a situação descrita nos autos e aquela que ensejou a NT n.º 146? Qual?

Sim. No caso discutido na presente nota, o médico assistente acusou o uso prévio dos diferentes tratamentos oferecidos pelo SUS, incluindo metotrexato, adalimumabe e etanercepte. Nessas circunstâncias, o emprego do ustequinumabe é a opção recomendada pelo PCDT do Ministério da Saúde. Registre-se que o uso do medicamento em cenário similar foi avaliado nas notas técnicas do e-NATJUS de número 169, 341, 1278, 6052, 11037, 11046, 12388 e 12649. Em situações em que o paciente recebeu previamente agentes anti-TNF, como no caso da parte autora, as notas citadas posicionaram-se consistentemente de forma favorável ao emprego do ustequinumabe.

f) Considerando os elementos de prova disponíveis, é possível afirmar que o fármaco solicitado é indispensável à manutenção da vida da parte autora? É indispensável à manutenção de uma vida digna?

Não há informação sobre impacto do ustequinumabe em mortalidade. O fármaco controla de forma robusta as manifestações da psoríase, o que implica melhor qualidade de vida e melhor contato social. Em pacientes com psoríase moderada a grave previamente submetidas a múltiplas linhas de terapia, o uso de ustequinumabe é indicado pelo Ministério da Saúde.



11) Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase. Portaria SCTIE/SAS/MS nº 10 - 06/07/2019 (Publicada em 11/09/2019). Disponível em:
<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. Acessado em 26 de agosto de 2020.
2. Brasil. Agência Nacional e Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_04_v1.pdf/d791ceb6-d436-494e-9e25-59ea59c00b3e. Acesso em 26 de agosto de 2020.
3. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acesso em 26 de agosto de 2020.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave. Recomendação No. 385 de Outubro/2018. Disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoriase.pdf
5. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(6):569-78.