



NOTA TÉCNICA NÚMERO 500

Medicamento	x
Material	

Solicitante: Exma. Sra. Dra. Lia Sammia Souza Moreira

Número do processo: 0218046-13.2020.8.06.0001

Data do Parecer: 02/12/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1. Tema -----	02
2. Da solicitação -----	02
3. Considerações iniciais -----	02
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	03
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	05
6. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	05
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	06
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	06
9. Custo do tratamento -----	07
10. Sobre as perguntas formuladas -----	08
11. Referências -----	10



NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 500

1) Tema.

O uso do Adalimumabe em um paciente com doença de Behçet

2) Da solicitação

Trata-se de um paciente de 24 anos, do sexo masculino, residente em Fortaleza-CE e portador de Doença de Behçet (CID10: M35.2), o qual pleiteia judicialmente pelo fornecimento do medicamento (ADALIMUMABE 40 mg/ solução injetável) a cada 15 dias em uso contínuo.

3) Considerações iniciais

A doença de Behçet é uma inflamação crônica dos vasos sanguíneos (vasculite) capaz de ocasionar úlceras doloridas na boca e órgãos genitais, bem como lesões na pele e problemas oculares. As articulações, o sistema nervoso e o trato digestivo também podem ser acometidos pelo processo inflamatório descontrolado.

Embora tenha prevalência mundial, é uma condição mais comum na área situada ao longo da chamada “rota da seda”, que estende do Mediterrâneo à China. É também relativamente comum nos Estados Unidos. Acomete tanto homens quanto mulheres, e se inicia geralmente por volta dos 20 anos, tendendo, porém, a ser mais grave nos homens. Ocasionalmente, a síndrome se desenvolve em crianças. A causa da doença de Behçet é desconhecida. O risco parece ser maior em pessoas com certas

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

nat.ceara@tjce.jus.br



características genéticas, tais como aqueles indivíduos portadores de um gene chamado HLA-B51.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

Não há cura para a doença de Behçet, mas o tratamento desta condição clínica geralmente consegue aliviar sintomas específicos, melhorar suas complicações e o prognóstico do paciente. A doença é usualmente tratada com corticosteróides orais, colchicina e cloroquina (fármacos que já foram utilizados pelo paciente sem o sucesso terapêutico almejado), sendo a escolha dos medicamentos dependente de qual órgão está afetado e também da gravidade do quadro clínico.

No que diz respeito especificamente ao adalimumabe, trata-se de uma droga inibidora do fator de necrose tumoral (TNF) que já se mostrou benéfica em vários relatos de casos e estudos prospectivos.^{1,2} Deve ser utilizado em combinação com um agente anti-reumático modificador da doença (tal como a azatioprina, por exemplo) para ajudar a prevenir a formação de anticorpos potencialmente neutralizantes.

A eficácia dos inibidores do TNF-alfa (infliximabe, adalimumabe ou etanercepte) para forma mucocutânea da doença de Behçet foi demonstrada em um estudo multicêntrico retrospectivo de 124 pacientes com síndrome de Behçet grave ou refratária a outras terapias e tratados com infliximabe (em 62 por cento) ou adalimumabe (em 30 por cento). Uma melhora clínica foi observada em 88% dos pacientes com doença mucocutânea.²

Uma revisão retrospectiva de 40 pacientes (66 olhos) com uveíte associada a Behçet tratados com adalimumabe encontrou uma redução nos surtos da doença, melhora na acuidade visual corrigida, redução na espessura macular central média na tomografia de coerência óptica (OCT) e uma redução na inflamação dos vasos (vasculite) da retina (avaliada por angiografia com fluoresceína) em 3 e 12 meses após o início do



estudo.³ Em um outro estudo envolvendo 177 pacientes com uveíte refratária devido à síndrome de Behçet, os pacientes foram tratados com adalimumabe ou infliximabe e foram avaliados após um ano de seguimento.⁴ Ambos os grupos de pacientes melhoraram; no entanto, os pacientes tratados com adalimumabe tiveram melhores resultados em comparação com aqueles que receberam infliximabe, incluindo inflamação da câmara anterior, vitrite e acuidade visual. A continuação do uso do medicamento também foi maior com o adalimumabe. Em uma série de casos, 11 pacientes do sexo masculino com síndrome de Behçet ocular mostraram pelo menos alguma melhora.⁵ Dezesete de 69 pacientes que falharam com infliximabe foram tratados com adalimumabe e 12 de 17 tiveram uma boa resposta.⁵ Outros estudos também demonstraram eficácia com adalimumabe e outros inibidores do TNF-alfa.^{6,7,8,9}

Um estudo retrospectivo de 70 pacientes com trombose venosa associada a Behçet demonstrou resolução mais eficaz e rápida da trombose venosa com tratamento à base de adalimumabe (35 pacientes) do que com pacientes tratados com outros agentes que não o adalimumabe, incluindo azatioprina (18 pacientes), ciclosporina (9 pacientes), ciclofosfamida (5 pacientes) e metotrexato (3 pacientes).¹⁰ Além disso, os pacientes em uso de adalimumabe conseguiram reduzir a dose dos glicocorticoides (classe de fármacos com importantes efeitos adversos) mais rapidamente.

Em pacientes com resposta insatisfatória à terapia inicial ou com doença ocular grave na apresentação, a literatura médica indica o uso de um inibidor de TNF-alfa (mais comumente infliximabe ou adalimumabe) associado a glicocorticoides em altas doses, além de uma droga modificadora da doença por via oral, mais comumente a azatioprina.



5) Sobre o registro pela ANVISA

MEDICAMENTO SOLICITADO NA AÇÃO

Nome do Produto	HUMIRA® 40mg (100 MG/ML SOL INJ CT BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + CAN APLIC)	HYRIMOZ® 40 MG SOL INJ CT 2 CANETA PREENCH X 0,8ML
Princípio Ativo	ADALIMUMABE	ADALIMUMABE
Registro	198600003	100470628
Nome da Empresa	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
Detentora do Registro		
Situação	Válido	Válido
Vencimento	04/2028	11/2029
Indicações		

*Fonte <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351068850201478/?substancia=20272> (Acesso em 11/11/2020).

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Segundo a CONITEC, não existe registro de avaliação da tecnologia proposta para o tratamento da Doença de Behçet, uma doença rara. Não obstante, o medicamento ADALIMUMABE já fora incorporado ao SUS para tratamento de outras patologias, sendo recomendado pela CONITEC no âmbito de alguns PCDTs:

- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide (Portaria Conjunta MS/SAS no15 de 11 de dezembro de 2017).
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriática (Portaria Conjunta MS/SAS/SCTIE no 6, de 17 de julho de 2017).

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

nat.ceara@tjce.jus.br



- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn (Portaria Conjunta MS/SAS no 14, de 28 de novembro de 2017).
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante (Portaria Conjunta MS/SAS no 7, de 17 de julho de 2017).

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

De acordo com a CONITEC, até a presente data não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento de Doença de Behçet.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

A CONITEC e o SUS não estabelecem tratamento específico para a doença de Behçet. Muito provavelmente em decorrência da raridade da doença não existem protocolos e diretrizes oficiais do Ministério da Saúde para o tratamento desta condição.

A doença é usualmente tratada com corticosteróides orais e imunossupressores (inclusive no âmbito do SUS) os quais já foram utilizados sem o esperado sucesso terapêutico neste caso específico.



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

9) Custo do tratamento.

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 10.11.2020.

MEDICAMENTO	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		
HUMIRA® 40 MG (100 MG/ML SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,4 + CANETA DE APLICAÇÃO)	R\$ 8.275,55	R\$ 11.440,46	R\$ 6.612,99	R\$ 6.612,99	R\$ 79.355,88
HYRIMOZ® 40 MG SOL INJ CT 2 CANETA PREENCH X 0,8ML	R\$ 2.609,35	R\$ 3.607,27	R\$ 1.709,81	R\$ 1.709,81	R\$ 20.517,72

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)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



10) Sobre as perguntas formuladas

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?

Resposta: no SUS, não há tratamento específico para tratar Doença de Behçet. Ver item 8.

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: sim, o fármaco requerido tem sua eficácia e segurança respaldada por inúmeros estudos científicos contendo pequeno número de pacientes (a quantidade de pacientes dos estudos decorre da raridade da doença). Não parece haver contraindicação para sua prescrição no caso específico.

c) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: sim. Vide item 4 e referências.

D) Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?

Resposta: não parece haver contraindicação para sua prescrição no caso específico.



E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: sim, mas também de custo elevado e de eficácia provavelmente igual ou inferior à da tecnologia proposta.

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: Sim, muito embora em suas indicações de bula não conste o tratamento para a doença de Behçet (talvez pela baixa prevalência da doença). Ver item 5.

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: não.

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, 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? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: Sim, o fármaco requerido parece imprescindível e provavelmente bem indicado nesse caso específico.



11) Referências

1. Arida, A., Fragiadaki, K., Giavri, E. & Sfikakis, P. P. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 41, 61–70 (2011).
2. Vallet, H. et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J. Autoimmun.* 62, 67–74 (2015).
3. Fabiani, C. et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin. Rheumatol.* 36, 183–189 (2017).
4. Atienza-Mateo, B. et al. Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases. *Arthritis Rheumatol.* (Hoboken, N.J.) 71, 2081–2089 (2019).
5. Ignazio Olivieri 1, Pietro Leccese, Salvatore D'Angelo, Angela Padula, Angelo Nigro, Carlo Palazzi, Gabriella Coniglio, L. L. Efficacy of adalimumab in patients with Behçet's disease unsuccessfully treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 29, 67:S54–7. (2011).
6. Perra, D. et al. Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 51, 1825–31 (2012).
7. Calvo-Río, V. et al. Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 53, 2223–31 (2014).



8. M, D.-L. et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 119, (2012).
9. Claudia Fabiani 1 , Antonio Vitale 2 , Donato Rigante 3 , Giacomo Emmi 4 , Giuseppe Lopalco 5 , Jurgen Sota 2 , Lorenzo Vannozzi 6 , Silvana Guerriero 7 , Alice Bitossi 6 , Ida Orlando 2 , Rossella Franceschini 8 , Bruno Frediani 2 , Mauro Galeazzi 2 , Fl, L. C. 9. Efficacy of anti-tumour necrosis factor- α monoclonal antibodies in patients with non-infectious anterior uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 37, 301–305 (2019).
10. Emmi, G. et al. Adalimumab-Based Treatment Versus Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Venous Thrombosis in Behçet's Syndrome: A Retrospective Study of Seventy Patients With Vascular Involvement. *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)* 70, 1500–1507 (2018).
11. Outras fontes:
 - ANVISA, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. PMGV (Preço Máximo de Venda ao Governo). Disponível em: < >. Acesso em 12.11.2020.
 - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
 - ANVISA, Consultas. Medicamentos Disponível em:< <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351068850201478/?substancia=20272> >. Acesso em 12.11.2020.



- CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendações. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 12.11.2020.

- Doença de Behçet, Sociedade Brasileira de Reumatologia. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/doenca-de-behcet/>>. Acesso em 12.11.2020.