

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: CACIV 19

COMARCA: Paracatu

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0004646

IDADE: 43 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 K 50.0

PEDIDO DA AÇÃO: Medicação Ustequinumabe (Stelara) 130mg (3 frascos) e Ustequinumabe 90 mg (uso contínuo)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: para evitar inflamação intestinal, que afeta qualquer parte do aparelho digestivo, desde a boca até o reto, causada pela doença de Crohn

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 18/948, 21.0201, 38.029, 44.489

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

para elaborar parecer referente ao caso, mormente em relação à enfermidade da parte autora e a necessidade do tratamento indicado.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada datas de 25/01/2019, 24/04/2019, 27/08/2021, 27/09/2021, 14/12/2021, trata-se de paciente RSG, **43 anos com diagnóstico de Doença de Crohn extensa e grave, ileocolônica com fistulas perianais desde 2015.** Fez uso em 2016-2017 de adalimumabe e azatioprina por 1 ano, com perda da resposta. Trocado por infliximabe com resposta satisfatória inicial posterior perda da mesma, mesmo com dose otimizada de 4 em 4 semanas. **Refratário a corticoterapia.** Exames seriados 2019 e 2021 de colonoscopia e calprotectina demonstrando **franca atividade da doença, calprotectina >800, CDAI 290, colonoscopia com ulcerações principalmente em sigmoide e reto com estenose real prejudicando exame.** Optado por usar ustequinumabe 30mg (3 frascos) e

Ustequinumabe 90 mg (uso contínuo) a cada 8 semanas, para alcançar remissão e evitar risco de complicações cirurgia e internações. Medicamento negado pela Secretaria Municipal de Paracatu em 09/12/2021 por não constar na RENAME e Componente Especializado.

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal imunomediada, incurável, caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. De etiologia ainda desconhecida, esta condição é caracterizada por uma complexa interação entre fatores do meio ambiente, susceptibilidade genética e flora intestinal que contribuem para determinar uma resposta imune anormal e comprometimento da função da barreira epitelial. Geralmente a doença tem início na 2 e 3ª décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer idade. É responsável por morbidade e incapacidade significativas que aumentam com a progressão do dano intestinal. Apresenta períodos de atividade, remissão e recaída, tendo estágios descritos conforme o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB).

Variável	Descrição	Escore
A	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
B	Dor abdominal (dia anterior)	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
C	Número de evacuações líquidas por dia (dia anterior)	1 por evacuação
D	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
E	Complicações	1 por item: Dor nas articulações Inflamação ocular (Uveíte) Eritema nodoso Úlceras aftosas Pioderma gangrenoso Fissura anal Nova fistula Abscesso
Total	Soma dos escores das variáveis A B	Interpretação: Remissão: <5 Doença Leve: 5 a 7 Doença Moderada: 8 a 16 Doença Grave: >16

O diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à sua sobreposição com as da retocolite ulcerativa, bem como a ausência

ocasional de sintomas gastrointestinais relevantes. O sintoma mais comum na ocasião do diagnóstico é diarreia crônica, seguida por sangramento (40% - 50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%) com impacto na qualidade de vida. O achado de fadiga, febre, palidez, caquexia, fístulas e fissuras perianais, além de massas abdominais, são muito comuns. **A colonoscopia com duas biópsias de cinco sítios distintos, incluindo o íleo, é o método preferencial para o diagnóstico.** Tipicamente este exame revela lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, que a biópsia podem mostrar alteração transmural, padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos. Radiografia de trânsito de delgado, ou tomografia computadorizada enteral (**TC enteral**) ou ressonância magnética enteral (**RNM enteral**) podem ser indicadas, se disponíveis e geralmente revelam o acometimento do intestino delgado e presença de fístulas. Em casos difíceis, a endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas pode ser útil para firmar o diagnóstico na presença de granulomas ou gastrite focal. Exames laboratoriais como elevação de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação podem auxiliar no diagnóstico.

A avaliação da extensão da doença e comprometimento do intestino delgado proximal é importante, pois influenciará na conduta terapêutica e no seguimento do paciente. **O manejo da DC é complexo e deve levar em consideração o local, a atividade, as manifestações e as complicações da doença, sendo aconselhável o diagnóstico confirmatório da atividade da doença antes de iniciar ou alterar qualquer conduta terapêutica. A escolha do tratamento farmacológico deve considerar os seguintes fatores:**

- **A relação risco benefício entre a eficácia e os potenciais efeitos adversos do medicamento;**
- **Resposta prévia ao tratamento;**
- **Presença de manifestações ou complicações extra intestinais.**

Assim, as opções terapêuticas devem ser individualizadas de acordo

com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento, o que exige habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. Em alguns casos, pode ser necessário intervenções cirúrgicas para tratar obstruções e complicações supurativas. O objetivo do tratamento é a indução da remissão clínica por pelo menos 6 meses, melhoria da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão com prevenção das recorrências. Além de controlar a doença levando a sua remissão, o tratamento deve preocupar com a segurança e os custos da terapia a longo prazo capaz de prevenir as recaídas. Os principais benefícios esperados com o tratamento farmacológico da DC moderada a grave refletem-se na remissão dos sintomas ($IHB \leq 4$ ou $IADC < 150$) em pacientes com doença ativa e na manutenção da remissão por pelo menos seis meses. Dessa maneira, acredita-se ser possível reduzir o número das taxas de hospitalização, necessidade de cirurgia, além de proporcionar melhora na qualidade de vida dos pacientes. Como medida não farmacológica o abandono do tabaco deve ser incentivado. O tratamento clínico clássico é baseado no uso de aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores incluindo os biológicos. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária aos tratamentos medicamentosos. Nas fístulas, o objetivo primário é seu fechamento sem drenagem, com compressão leve do trajeto fistuloso, durante 1 mês e a manutenção desse estado sem novas fístulas por pelo menos 6 meses.

Os fármacos imunossupressores como 6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina e metotrexato; e os fármacos biológicos como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, vedolizumabe e ustequinumabe, de forma isolada ou combinada, são usados para o tratamento da doença. Os guias actuais de tratamento recomendam a intervenção precoce com tratamento imunossupressor biológico nos pacientes de alto risco que se apresentam com fenotipo de enfermidade grave.

No Sistema Único de Saúde (**SUS**) o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn (**PDCT da DC**) define a doença, seu diagnóstico e manejo, conforme quadro abaixo.

IHB	Classificação	Manejo e características
5 a 7	Pacientes com doença leve	Costumam ser atendidos ambulatorialmente. Toleram bem a alimentação, apresentam-se bem hidratados e sem perda de peso superior a 10%. Podem apresentar sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal.
≥ 8	Pacientes com doença moderada a grave	Sujeitos a atendimento hospitalar. Usualmente em estado geral bastante comprometido, podendo apresentar um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3 ou mais evacuações por dia). Necessitam atendimento hospitalar.
> 8	Pacientes com manifestações graves/fulminantes	São aqueles que não alcançaram sucesso com o tratamento ambulatorial e/ou apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais, de caquexia, de irritação peritoneal ou presença de abscessos intra-abdominais.

Classificação e manejo dos pacientes com DC

Fonte PCDT da DC

Nota IHB Índice de Harley-Bradshaw

Este protocolo reconhece que o uso de sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto que os corticosteroides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais. Também enfatiza que na literatura não há respaldo para a indicação de ácidos graxos, ômega 3, probióticos, talidomida, ciclosporina, terapia tuberculostática ou nutricional em adultos com DC. O uso isolado de antimicrobianos deve ser restrito as suspeita de complicação infecciosa, como abscesso, e para o tratamento de fístulas. As escassas pesquisas com terapia isolada com antibióticos para o controle da atividade inflamatória não têm mostrado resultados conclusivos, além determinar efeitos deletérios como indução de resistência antimicrobiana e neuropatia periférica com metronidazol. **No tratamento inicial de indução da remissão da DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave comumente é iniciado com corticosteroides** (metilprednisolona ou prednisonona). Pode ser realizado com prednisona, na dose de 40 a 60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. **Após a melhora dos sintomas (7 a 28 dias), a dose da prednisona deve ser lentamente diminuída.** Em caso de impossibilidade de redução das doses de corticosteroides sem que haja recidiva dos sintomas, principalmente nos corticodependentes, o uso da azatioprina é uma

opção. A sulfasalazina indicada na doença colônica ou ileocolônica e o corticóide na ileal. Pacientes que **não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação** ao uso dos fármacos **devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico. Pacientes com doença colônica ou ileocolônica que se tornem intolerantes ao uso da sulfasalazina** pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasia sanguínea, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave podem utilizar **mesalazina**, que tem na literatura tem **demonstrado efeito marginal nesta doença**. A **azatioprina**, na dose 2,0 a 2,5 mg/kg/dia em dose única, **é eficaz tanto na indução da remissão como em sua manutenção, principalmente após a décima sétima semana de uso**, sugerindo um período de latência no efeito. Para aqueles casos em que **não haja resposta inicial com o uso de azatioprina em doses adequadas em monoterapia após 10 semanas de uso**, **é aconselhável a associação ao alopurinol**. Pacientes corticodependentes com histórico de hipersensibilidade ou reação adversa a azatioprina, o metotrexato administrado via intramuscular uma vez por semana é uma boa opção. Pacientes com IHB ≥ 8 que após 6 semanas de tratamento com corticosteroides, azatioprina ou metotrexato **não apresentarem resposta clínica significativa** ou, até mesmo, para aqueles que **apresentam contraindicação ou intolerância aos tratamentos anteriores**, a **terapia de indução com anti-TNF pode ser considerada infliximabe (5mg/kg semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160mg semana 0 e 80mg na semana 2) ou certolizumabe pegol (400mg semanas 0, 2 e 4)**. No entanto, **a terapia deve ser suspensa se, após 2 doses, não ocorrer resposta (redução de 3 pontos no IHB)**. Caso haja **evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos**, o **tratamento com anti-TNF pode ser continuado e otimizado (5mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas**

ou 400 mg de certolizumabe pegol a cada 4 semanas) e **reavaliado a cada 12 meses**. Já no **tratamento de manutenção da DC em remissão após o tratamento medicamentoso de indução** é indicado aos pacientes que **obtiveram sucesso na indução da remissão**. Pacientes que obtiveram a **remissão com o uso de corticosteroides, o uso de azatioprina (2,0 - 2,5 mg/kg/dia) é recomendado na fase de manutenção**. Para aqueles que obtiveram **indução da remissão com o uso de terapia anti-TNF, o uso de azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia) ou metotrexato IM (15 a 25 mg/semana) é recomendado na fase de manutenção**. Já os **pacientes que na fase de manutenção apresentaram progressão da doença, mesmo em uso de azatioprina e metotrexato, o uso de infliximabe (5 mg/Kg/dia a cada 8 semanas) ou adalimumabe (40 mg a cada 2 semanas) ou certolizumabe pegol (400 mg a cada 4 semanas) podem mudar de agente anti-TNF**. Os riscos devem ser ponderados em relação aos benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande atividade da doença. **É recomendado, o uso desses anti-TNF até a falha do tratamento e a necessidade de reavaliação do tratamento a cada 12 meses**. Além da **efetividade na manutenção da remissão clínica, a reavaliação da terapia anti-TNF deve considerar os riscos de efeitos adversos, relacionados à manutenção do tratamento e os riscos de recaídas, relacionados à interrupção do tratamento**. **Após 12 meses de tratamento com anti-TNF, pacientes que apresentarem remissão clínica e endoscópica (cicatrização da mucosa/ausência de ulcerações) podem ter o anti-TNF suspenso e passar para o tratamento de manutenção com azatioprina**. Segundo meta-análise de estudos observacionais, o risco de recorrência da doença 6 e 12 meses após a suspensão de anti-TNF em pacientes que atingiram remissão clínica e endoscópica é de 18% e 26%, respectivamente, versus 61% e 42% naqueles que atingiram apenas remissão clínica. **As formas graves com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante serão tratados preferencialmente em hospitais terciários**. Devem receber hidratação, transfusões e suporte

nutricional, se clinicamente indicados. **A avaliação cirúrgica será solicitada se houver suspeita de obstrução. Inicia-se o tratamento com hidrocortisona, que após a melhora clínica e a retomada da via oral, passando, então, os pacientes a serem tratados da mesma forma que os com doença moderada a grave. Deve ser considerada a associação de azatioprina; considerando adicionar alopurinol na ausência de resposta clínica após 10 semanas, ou metotrexato, especialmente para os com recaída precoce. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Inexistem estudos controlados sobre o uso de infliximabe, certolizumabe pegol ou adalimumabe nesta situação, não sendo, portanto, recomendado neste Protocolo.** Em quadros clínicos sugestivos de sub-oclusão crônica associado à desnutrição significativa, deve-se solicitar avaliação cirúrgica.

Pacientes com **infecções ou abscessos devem receber terapia com antibióticos apropriados e drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais adequado ao caso, considerando as condições assistenciais do local de atendimento. Entre 50% a 80% dos pacientes com DC necessitarão de cirurgia em algum momento da evolução da doença, sendo os principais motivos estenoses sintomáticas, refratariedade ao tratamento clínico ou complicações com fístulas e doenças perianais. O limiar para indicação cirúrgica é mais baixo em pacientes com doença ileocolônica localizada. Recorrência pós-operatória pode incidir de 28% a 45% em 5 anos, estando indicado tratamento profilático para pacientes com ressecção ileocolônica e pelo menos um fator de risco para recorrência, com azatioprina.** Na presença de fístulas perianais simples assintomáticas não está indicado tratamento específico, porém as complicações perianais não supurativas usualmente respondem a metronidazol, com ou sem ciprofloxacino. A azatioprina, sem indicação formalizada pode ser usada. Não há indicação para o uso de terapia anti-TNF no tratamento de fístulas perianais simples, que usualmente respondem ao tratamento cirúrgico local quando a doença

inflamatória intraluminal estiver controlada. Já **nas fístulas perianais complexas** (trans, supra ou extraesfincteriana), **a terapia anti-TNF está indicada após a adequada exclusão de sepse concomitante. Infliximabe ou adalimumabe são a primeira linha de tratamento, mas há preferência para o infliximabe** por ter evidências mais robustas de eficácia. O adalimumabe combinado a ciprofloxacino é superior à monoterapia com adalimumabe segundo um ECR. **Casos refratários devem ser tratados cirurgicamente.** Inexiste ECR que tenha avaliado a eficácia de anti-TNF para o tratamento de fístulas enterocutâneas, enteroentéricas, enterovesicais, ou enteroginecológicas.

O ustequinumabe é um inibidor seletivo de IL-12 e 23, aprovado pela ANVISA para diversas indicações: psoríase, artrite psoriásica, para o qual está incorporado ao SUS e na DC e retocolite ulcerativa ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias Conforme revisões da Cochrane existem evidências de moderada/alta qualidade sugerem sua eficácia na indução da remissão clínica e melhora clínica em pacientes com DC moderada a grave, sem um risco aumentado de eventos adversos (evidência de alta certeza) ou eventos adversos graves (evidência de certeza moderada) em relação ao placebo. O ustequinumabe demonstrou superar o placebo para obtenção de resposta clínica e remissão clínica em pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. Contudo, não apresentou benefícios adicionais ao ser comparado com o adalimumabe, infliximabe e certolizumabe. Com relação ao perfil de segurança, se assemelhou a todos os comparadores. Foi encontrado um estudo abordando a melhora na qualidade de vida de pacientes com DC ativa moderada a grave em uso de ustequinumabe comparado ao placebo. Ainda, é importante destacar que **não foram encontrados estudos que**

abordassem o uso de ustequinumabe para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF. Em geral, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada alta ao comparar UST com placebo. Já para os anti-TNFs, a avaliação da certeza geral da evidência, a partir das meta-análises em rede incluídas, revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança foram considerados com nível de confiança moderado. Vale ressaltar que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) deliberou pela sua incorporação para o tratamento da DC por compreender que existe uma necessidade médica não atendida e que o ustequinumabe apresenta benefícios clínicos claros à população de interesse. Apesar do desconto modesto oferecido pela empresa, os parâmetros de custo-efetividade estão dentro do limiar de custo-efetividade proposto pela Conitec. Destacou-se, entretanto, que a incorporação está condicionada à doação da dose de indução, com potencial revisão da proposta comercial junto à empresa caso não seja possível sua efetivação. As agências Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido; Scottish Health Technologies Group (SMC), da Escócia; Haute Autorité de Santé (HAS), da França; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália, apresentam recomendações favoráveis para o uso de ustequinumabe em pacientes com DC. Cabe destacar que a agência canadense recomenda o uso deste tratamento para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a imunomoduladores ou a um ou mais antagonistas do TNF-alfa ou que tiveram uma resposta inadequada, intolerância ou dependência demonstrada a corticosteroides. Enquanto o NICE e a SMC incluem também pacientes que apresentam contraindicações médicas para estas terapias. O Plenário reconhece

que se trata de um ponto não atendido pelo PCDT atual. Portanto, para este grupo, terapias com mecanismo de ação diferente podem ser consideradas para incorporação. Foram detectadas sete tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes diagnosticados com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância a tratamentos prévios. São eles upadacitinibe é um inibidor de JAK1; brazicumabe, guselcumabe, miriquizumabe e risanquizumabe antagonistas da IL-23; etrasimode e ozanimode, agonistas do receptor S1P1. Só upadacitinibe e risanquizumabe possuem registro para a indicação nas agências FDA e EMA.

Conclusão: No caso em tela, trata-se de paciente **43 anos com Doença de Crohn extensa e grave, ileocolônica com fistulas perianais desde 2015. Fez uso em 2016-2017 de adalimumabe e azatioprina por 1 ano, com perda da resposta. Trocado por infliximabe com resposta satisfatória inicial posterior perda da mesma, mesmo com dose otimizada de 4 em 4 semanas. Refratário a corticoterapia. Exames seriados 2019 e 2021 de colonoscopia e calprotectina mostrando franca atividade da doença, calprotectina >800, CDAI 290, colonoscopia com ulcerações principalmente em sigmoide e reto com estenose real prejudicando exame. Optado por usar ustequinumabe 30mg (3 frascos) e Ustequinumabe 90 mg a cada 8 semanas, para alcançar remissão e evitar risco de complicações cirurgia e internações. Medicamento negado pela Secretaria Municipal de Paracatu em 09/12/2021 por não constar na RENAME e Componente Especializado.**

A DC é uma doença inflamatória intestinal imunomediada, incurável cujos principais sintomas são diarreia crônica, sangramento, perda de peso e dor abdominal com impacto na qualidade de vida.

O tratamento é complexo e deve levar em consideração o local, a atividade e as manifestações da doença, com suas complicações, sendo aconselhável o diagnóstico confirmatório da atividade da doença antes de iniciar ou alterar qualquer conduta terapêutica as

complicações. As opções terapêuticas devem ser individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. **Corticóides como os glicocorticóides e a prednisona, fármacos imunossupressores como azatioprina, 6- mercaptopurina e metotrexato; e os fármacos biológicos como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e ustequinumabe, de forma isolada ou combinada, são usados para o tratamento da doença. A escolha do tratamento farmacológico deve considerar os seguintes fatores:**

- **relação risco benefício entre a eficácia e os potenciais efeitos adversos do medicamento;**
- **resposta prévia ao tratamento;**
- **presença de manifestações ou complicações extra intestinais.**

Em alguns casos, pode ser necessário intervenções cirúrgicas para tratar obstruções e complicações supurativas. Os principais benefícios esperados com o tratamento farmacológico da DC moderada a grave refletem-se na remissão dos sintomas ($IHB \leq 4$ ou $IADC < 150$) em pacientes com doença ativa e na manutenção da remissão por pelo menos seis meses. Dessa maneira, acredita-se ser possível reduzir o número das taxas de hospitalização, necessidade de cirurgia, além de proporcionar melhora na qualidade de vida dos pacientes.

No SUS o PDCT da DC reconhece que o uso de sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto imunossupressores, corticoides, e terapias anti-TNF parecem ter ação mais constante em qualquer parte do trato gastrointestinais. No tratamento inicial de indução da remissão da DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave comumente é iniciado com corticosteroides. Após a melhora dos sintomas (7 a 28 dias), a dose da prednisona deve ser lentamente diminuída. Em caso de impossibilidade de redução das doses de corticosteroides sem que haja recidiva dos sintomas, principalmente nos corticodependentes, o uso da azatioprina é uma opção. A sulfasalazina indicada na doença

colônica ou ileocolônica e o corticóide na ileal. Pacientes que **não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação** ao uso dos fármacos **devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico. Pacientes com doença colônica ou ileocolônica que se tornem intolerantes ao uso da sulfassalazina** pelo desenvolvimento de reações adversas devem usar **mesalazina**. A **azatioprina** é eficaz tanto na indução da remissão como em sua manutenção, principalmente após a décima sétima semana de uso. Para aqueles casos em que **não haja resposta inicial com o uso de azatioprina** é aconselhável a associação ao alopurinol. Pacientes corticodependentes com histórico de hipersensibilidade ou reação adversa a azatioprina, o metotrexato administrado via intramuscular uma vez por semana é uma boa opção. Pacientes com IHB ≥ 8 que após 6 semanas de tratamento com corticosteroides, azatioprina ou metotrexato não apresentarem resposta clínica ou com contraindicação ou intolerância aos tratamentos anteriores, a terapia de indução com anti-TNF pode ser considerada infliximabe (5mg/kg semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160mg semana 0 e 80mg na semana 2) ou certolizumabe pegol (400mg semanas 0, 2 e 4). No entanto, a terapia deve ser suspensa se, após 2 doses, não ocorrer resposta (redução de 3 pontos no IHB). Caso haja evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, o tratamento com anti-TNF pode ser continuado e otimizado e reavaliado a cada 12 meses. Já no tratamento de manutenção da DC em remissão após o tratamento medicamentoso de indução é indicado aos pacientes que obtiveram sucesso na indução da remissão. Pacientes que obtiveram a remissão com o uso de corticosteroides, o uso de azatioprina é recomendado na fase de manutenção. Para aqueles que obtiveram indução da remissão com terapia anti-TNF, o uso de azatioprina ou metotrexato IM (15 a 25

mg/semana) é recomendado na fase de manutenção. Já os **pacientes que na fase de manutenção apresentaram progressão da doença, mesmo em uso de azatioprina e metotrexato, o uso de infliximabe (5 mg/Kg/dia a cada 8 semanas) ou adalimumabe (40 mg a cada 2 semanas) ou certolizumabe pegol (400 mg a cada 4 semanas) podem mudar de agente anti-TNF.** Os riscos devem ser ponderados em relação aos benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande atividade da doença. **É recomendado, o uso desses anti-TNF até a falha do tratamento e a necessidade de reavaliação do tratamento a cada 12 meses.** Além da **efetividade na manutenção da remissão clínica, a reavaliação da terapia anti-TNF deve considerar os riscos de efeitos adversos, relacionados à manutenção do tratamento e os riscos de recaídas, relacionados à interrupção do tratamento. Após 12 meses de tratamento com anti-TNF, pacientes que apresentarem remissão clínica e endoscópica podem ter o anti-TNF suspenso e passar para o tratamento de manutenção com azatioprina.**

O **ustequinumabe é um inibidor seletivo de IL-12 e 23, aprovado pela ANVISA para diversas indicações: psoríase, artrite psoriásica, para o qual está incorporado ao SUS e na DC e retocolite ulcerativa ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.** Conforme revisões da **Cochrane existem evidências de moderada/alta qualidade sugerem sua eficácia na indução da remissão clínica e melhora clínica em pacientes com DC moderada a grave, sem um risco aumentado de eventos adversos (evidência de alta certeza) ou eventos adversos graves (evidência de certeza moderada) em relação ao placebo. Esta droga demonstrou superar o placebo para obtenção de resposta clínica e remissão clínica em pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. Contudo, não apresentou benefícios adicionais ao ser comparado**

com o adalimumabe, infliximabe e certolizumabe. Com relação ao perfil de segurança, se assemelhou a todos os comparadores. Ainda, é importante destacar que não foram encontrados estudos que abordassem o uso de ustequinumabe para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF. Em geral, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada alta ao comparar ustequinumabe com placebo. Já para os anti-TNFs, a avaliação da certeza geral da evidência, a partir das meta-análises em rede incluídas, revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança foram considerados com nível de confiança moderado. Vale ressaltar que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) deliberou pela sua incorporação para o tratamento da DC de moderada a grave por compreender que existe uma necessidade médica não atendida e que o ustequinumabe apresenta benefícios clínicos claros à população de interesse. Apesar do desconto modesto oferecido pela empresa, os parâmetros de custo-efetividade estão dentro do limiar de custo-efetividade proposto pela Conitec. Destacou-se, entretanto, que a incorporação está condicionada à doação da dose de indução, com potencial revisão da proposta comercial junto à empresa caso não seja possível sua efetivação. As agências internacionais apresentam recomendações favoráveis para o uso de ustequinumabe em pacientes com DC. Cabe destacar que a agência canadense recomenda o uso deste tratamento para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a imunomoduladores ou a um ou mais antagonistas do TNF-alfa ou que tiveram uma resposta inadequada, intolerância ou dependência demonstrada a corticosteroides. Enquanto o NICE e a SMC incluem também pacientes que apresentam contraindicações médicas para estas terapias. O Plenário reconhece que se trata de um ponto não atendido pelo PCDT atual. Portanto, para este grupo,

terapias com mecanismo de ação diferente podem ser consideradas para incorporação. Foram detectadas sete tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes diagnosticados com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância a tratamentos prévios.

O uso do ustequinumabe, agora incorporado ao SUS, é recomendado em casos da DC moderada a grave, que apresentaram evento adverso grave ou intolerância a agentes anti-TNF; falha com uso de pelo menos dois agentes anti-TNF, devidamente otimizados; falha a pelo menos um agente anti-TNF e que, na possibilidade da monitorização terapêutica dos níveis séricos e anticorpos, apresentam altos níveis de auto-anticorpos e/ou níveis séricos terapêuticos ou supraterapêuticos da droga, para assim se configurar falência ao mecanismo de ação anti-TNF. Como no caso em tela, há falência do tratamento com anti-TNF com dose otimizada, assim como falha a pelo menos um agente anti-TNF e que, na possibilidade da monitorização terapêutica dos níveis séricos e anticorpos, apresentam altos níveis de auto-anticorpos, estando a droga indicada no manejo deste paciente.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Abbass M, Cepek J, Parker CE, Nguyen TM, MacDonald JK, Feagan BG, Khanna R, Jairath V. ORATORIO Clinical Investigators. Adalimumab for induction of remission in Crohn's disease. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa.1606468>.
- 2) Ministério da Saude Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Portaria Conjunta nº 10 de 02 de abril de de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília, novembro de 2017. 27p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/420112-17-61-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-de-Crohn-27-11-2017---COMPLETA.pdf>
- 3) Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, Nguyen TM, Colombel JF. Withdrawal of immunosuppressant or

- biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012540.pub2/epdf/full>.
- 4) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. **Gastroenterology**. 2007;132:52–65. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)02522-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)02522-4/pdf).
- 5) Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. **Gut** 2011; 60:780e787. Disponível em: [doi:10.1136/gut.2010.221127](https://doi.org/10.1136/gut.2010.221127).
- 6) Cassinotti A, Ardizzone S, Porro GB. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. **Biologics: Targets & Therapy** 2008;2(4):763-77. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727899/pdf/btt-2-763.pdf>.
- 7) MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2016, Issue 11. Art. No.: CD007572. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007572.pub3/epdf/full>
- 8) Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anticorpos anti - IL - 12 / 23p40 para manutenção da remissão na doença de Crohn. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2019, Edição 12. Art. Nº: CD012804. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012804.pub2/full?highlightAbstract=withdrawn%7Custekinumab%7Cdisease%7Cdiseas%7Ccrohn>.

9) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. CONITEC Relatório de recomendação nº 753 Julho/2022 Vedolizumabe no tratamento de pacientes com Doença de Crohn. Brasília, Julho de 2022. 85p. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/06/1436448/20220912_relatorio_753_vedolizumabe.pdf.

10) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. CONITEC. Relatório de recomendação medicamento nº 864 Dezembro/2023 Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn moderada a grave. Brasília, Dezembro de 2023. 145p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240123_relatorio_864_ustequinumabe.pdf

IV – DATA:

20/02/2024 NATJUS - TJMG