



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50099752220198130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública de Montes Claros

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: V. C. S. S.

IDADE: 30 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Adalimumabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): K 51.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: tratamento da doença

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 18.448, 27.903, 55.363, 68.174 e 71.620.

NOTA TÉCNICA: 2019.0001396

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: A requerente possui 30 anos de idade, e apresenta diagnóstico de RETOCOLITE ULCERATIVA CRÔNICA (RCU)–CID K 51.0. E indicado para tratamento o uso contínuo do medicamento ADALIMUMABE – 40mg, na quantidade de 07 (sete) ampolas no primeiro mês de tratamento, e após, 02 (duas) ampolas mensais até o fim de tratamento.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatório e documentos médicos, datados de 27/05/2019, 11/06/2018, 20/06/2018, trata-se de VCSS paciente de 30 anos com diagnóstico de **retocolite ulcerativa idiopática (RCUI), enterocolite ulcerativa crônica. Diagnóstico realizado em março de 2018, após internação com o quadro de diarreia crônica, hematoquezia volumosa com repercussão hemodinâmica e perda ponderal significativa. Colonoscopia com biópsia revelando colite ulcerativa intensa compatível com RCUI. Tratada com**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

prednisona (corticóide), seguida de mesalazina (aminossalicilatos) e azatioprina (munossupressores) por 3 meses contínuos, sem resposta satisfatória adequada laboratorial, endoscópica e clínica, com importante comprometimento sistêmico e da qualidade de vida. Necessita de estrito acompanhamento médico especializado do uso de adalimumabe, por tempo indefinido, sob risco de agravamento da doença.

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal, incurável e de etiologia desconhecida, caracterizada por uma inflamação difusa da mucosa intestinal do cólon secundária a resposta imunológica descontrolada. Dependendo da extensão anatômica do envolvimento, os **pacientes podem ser classificados como tendo proctite** (inflamação no reto), **colite do lado esquerdo** (envolvendo o cólon sigmoide com ou sem envolvimento do cólon descendente) **ou pancolite** (colite extensa). Esta resposta exacerbada parece ser derivada da reação inata do sistema imune da mucosa as bactérias luminais precipitando um processo inflamatório que é perpetuado por uma perda da regulação da imunidade celular.

Na maioria dos casos o início da doença ocorre na vida adulta, **entre 30 e 40 anos, e persiste por toda a vida apresentando curso clínico tipicamente gradual, com períodos de recorrência e remissão, levando à severa redução da qualidade de vida e capacidade laborativa.** Uma minoria dos pacientes apresentam atividade constante. Assim a **doença pode ser dividida em duas etapas: (1) a fase ativa** caracterizada pela presença de sintomas e lesões endoscopicamente ativas da mucosa; **(2) o estágio de remissão** caracterizado pela resolução dos sintomas e pelo desaparecimento dos achados mucosais endoscopicamente ativos. **Os sinais e sintomas da RCU dependem da localização, significância e gravidade da doença.** Devido à natureza das lesões ulceradas, as características da doença incluem diarreia sanguinolenta com urgência retal concomitante e/ou sangramento retal. Isso geralmente é



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

associado à passagem de pus ou muco, dor abdominal e perda de peso. Na ocasião do diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta sintomas leves a moderados, e menos de 10% têm doença grave. **Os sintomas mais comuns são diarreia crônica, dor abdominal e sangramento retal que podem variar em intensidade e frequência durante as crises. A atividade da doença na RCU tem sido extensivamente avaliada usando várias ferramentas que incorporam características clínicas e endoscópicas. Esses sistemas de pontuação foram desenvolvidos na tentativa de avaliar sistematicamente as respostas aos tratamentos em estudo em pacientes com RCU. O sistema de pontuação mais comumente utilizado para a atividade da doença em ensaios clínicos é o Escore de Mayo, que padroniza a gravidade dos sintomas de um paciente com RCU, o que é particularmente útil para avaliar a resposta ao tratamento ao longo do tempo. É composto de 4 partes: frequência das fezes, sangramento retal, achados de proctossigmoidoscopia flexível ou colonoscopia, e avaliação global do médico, com um escore total variando de 0 a 12.** A classificação da atividade da doença pode ser dividida em doença em remissão (0 a 2 pontos com todas as categorias individuais ≤ 1), atividade discreta (3 a 5 pontos), moderada (6 a 10 pontos) ou grave (11 e 12 pontos).

O diagnóstico depende de um histórico médico completo em combinação com achados endoscópicos e exames histológicos. A retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas. A colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda e deve ser evitada, pois pode desencadear quadro de megacólon tóxico.

O tratamento da RCU depende da gravidade e localização da doença e deve ser individualizado. Os princípios gerais para tratar a colite ulcerativa ativa são considerar a atividade, distribuição (proctite, lado esquerdo, colite extensa) e padrão de doença (frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, perfil de efeitos colaterais de medicação,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

manifestação intestinal), **antes que as decisões de tratamento** sejam tomadas em conjunto com o paciente. **O objetivo clássico do tratamento é induzir e manter a remissão clínica do paciente sem necessidade do uso prolongado de corticoide, sendo difícil prever seu resultado não existindo. Ainda não há um tratamento específico, entretanto deve promover a indução da remissão ou controle da crise, já que a doença se manifesta em surtos e manutenção da remissão.** O controle da crise ou da atividade da doença visa reduzir/abolir a sintomatologia do paciente e a manutenção da remissão manter o paciente em remissão, evitando novas crises. **Medidas não medicamentosas são recomendadas incluindo mudança dos hábitos de vida.** Os **medicamentos** usados no tratamento da RCU são: **derivados do ácido 5-aminosalicílico ou 5-ASA (azo componentes, mesalamina, sulfasalazina); corticoides, agentes imunomoduladores e imunossuppressores tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina, metotrexate) e inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus); e os agentes biológicos anti fator de necrose tumoral - antiTNF (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe).** Na fase de atividade leve a moderada os 5-ASA são a primeira escolha podendo, de acordo com a necessidade, serem acrescentados outros medicamentos. Os 5-ASA são usados preferencialmente por via oral e tópica, a menos que haja proctite, na qual o tratamento pode ser tentado apenas por via retal. A melhora clínica é esperada em até quatro semanas após o início dos 5-ASA, e estes também são indicados no tratamento de manutenção por tempo prolongado. A mesalazina oral é muito indicada na proctocolite leve a moderada, e a tópica, é usada na forma de supositório para a proctite ou de enema para a proctocolite esquerda. A sulfasalazina via oral é usada na colite esquerda e da pancolite leve a moderada, podendo ser substituída pela mesalazina, na presença de reações adversas graves. **O corticóide é indicado quando 5-ASA não são suficientes para induzir remissão nos pacientes com RCU em**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

atividade leve ou moderada ou nos casos de atividade moderada a intensa da doença, para controle dos sinais e sintomas. Deve ser também usada nas recaídas nas apresentações de beclometasona ou prednisona conforme o caso. Nos casos mais graves, que exigem hospitalização do paciente, **o corticoide venoso** (hidrocortisona ou metilprednisolona) **é a primeira alternativa de tratamento. Os corticoides são medicamentos muito eficazes no tratamento de indução de remissão, mas não é desejável o seu uso no tratamento de manutenção,** por causa dos efeitos colaterais quando usados por tempo prolongado. Cerca de **34% de pacientes com RCU, necessitam de corticoterapia após 23 anos de doença.** Por outro lado, **16 a 22% de todos os pacientes com colite ulcerativa são refratários ou dependentes de corticóides** necessitando de maior atenção por parte dos médicos já que correm maior risco com relação a cirurgia e incapacidade funcional. A probabilidade do paciente com RCU receber tratamento com corticóide no 1º, 5º e 10º anos de doença é respectivamente de 21, 34 e 40%. Na forma **moderada a grave o tratamento envolve aminossalicilatos orais ou tópicos** (sulfasalazina, mesalazina, balsalazida ou olsalazina) **ou com corticosteroides se os aminossalicilatos forem contraindicados, ou não tolerados. Os corticosteroides orais ou fármacos que afetam a resposta imune também podem ser adicionados se a doença não responder aos aminossalicilatos.** A colectomia é uma opção de tratamento se os sintomas não forem controlados ou se o paciente tiver uma qualidade de vida ruim com a terapia convencional. Os casos graves que não melhoram com a corticoterapia venosa (corticorresistentes) devem ser tratados com o inibidor de calcineurina com destaque para a ciclosporina venosa ou medicamentos biológicos antiTNF, como o infliximabe, em centros especializados com ou ainda **com cirurgia de colectomia de urgência.**

A abordagem de manutenção da remissão clínica é feita com



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

mesalazina ou sulfassalazina oral, após controle do surto, em pacientes com mais de um episódio de proctite. Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticóide (corticodependência) sem nova recidiva, pode-se iniciar tiopurinas. As tiopurinas são imunomoduladores utilizadas como “poupadores” de corticóide, para evitar o uso recorrente ou contínuo deste e, portanto, são prescritos principalmente para pacientes corticodependentes e para a redução da imunogenicidade aos biológicos quando usado concomitante a estes. O efeito das tiopurinas é tardio e pode demorar até seis meses para se tornar evidente. As tiopurinas apresentam efeitos colaterais importantes como pancreatite e predisposição questionável para os linfomas. Como o continuado, por longos períodos das tiopurinas pode levar a complicações e deve ser considerada a possibilidade de cirurgia nestes casos. Os agentes anti-TNF- α (infliximabe, adalimumabe e golimumabe) ou vedolizumabe, um anticorpo monoclonal humano para $\alpha 4\beta 7$ integrina, na RCU ativa moderada a grave vem sendo recomendado em diretrizes internacionais nos pacientes que são intolerantes, tem contraindicações ou não responderam adequadamente à terapia convencional. São mais comumente usados nos casos refratários ao corticoide e/ou às tiopurinas. Representam a arma terapêutica mais recente no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. São utilizados desde 1998 para doença de Crohn e desde 2005 para RCU. O American College of Gastroenterology (ACG) recomenda terapia anti-TNF (adalimumabe, golimumabe ou infliximabe) em pacientes com RCU ativa moderada a grave, para indução de remissão e manutenção da remissão. O vedolizumabe é recomendado também para indução de remissão e manutenção em pacientes sem exposição prévia à biológicos e em pacientes com RCU ativa moderada a grave que falharam previamente com terapia anti-TNF. O Consenso Europeu Baseado em



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Evidências (European Evidence-based Consensus) sobre diagnóstico e tratamento da colite ulcerativa **recomenda anti-TNF ou vedolizumabe como terapia biológica de primeira linha para tratamento da RCU moderada a grave, e, em caso de falha, um anti-TNF diferente ou vedolizumabe deve ser considerado. Pacientes que não respondem ao tratamento de indução com antiTNF geralmente não serão beneficiados pela continuidade do tratamento. Aqueles que respondem inicialmente, mas que posteriormente perdem essa resposta, podem ter sua dose otimizada e/ou o intervalo de administração reduzido. A colectomia é recomendada se outras terapias não alcançarem um benefício clínico claro**

Os antiTNFs têm eficácia e efeitos colaterais semelhantes. Seus efeitos colaterais potenciais incluem formação de anticorpo contra o medicamento (associada ao aumento do risco de reações infusionais e perda de resposta ao tratamento), **desenvolvimento de linfoma** (questionado pela literatura atual), **lesões de pele psoríase-símile, câncer de pele, infecções** (principalmente reativação de tuberculose), **hepatite, reativação de hepatite B, piora da insuficiência cardíaca, doença desmielinizante, síndrome lúpus-símile, e risco aumentado de infecção e morte em pacientes com mais de 65 anos.** Seu uso ainda não se mostrou eficaz na redução da necessidade de abordagem cirúrgica em pacientes com RCU, porém são necessários mais estudos para se conhecer melhor a interferência dos medicamentos biológicos na história natural da doença.

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G 1 (IgG 1), **modificador da doença**, usado no tratamento de doenças debilitantes crônicas mediadas pelo fator de necrose tumoral (TNF-alfa ou TNF- α). É produzida por meio de tecnologia de DNA recombinante usando um sistema de expressão de células de mamíferos, para administração por via subcutânea. Conforme informações de **ANVISA está indicado para artrite reumatóide,**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

espondilite anquilosante, psoríase, artrite psoriásica, **colite ou retocolite ulcerativa**, doença de Crohn em adulto e crinaça, doença de Crohn fistulizante. **Evidências de moderada qualidade comparando o adalimumabe ao placebo sugerem que o adalimumabe pode trazer benefícios na melhoria da qualidade de vida nos pacientes com RCUI tanto na terapia de indução como na de manutenção.** Entretanto a diferença entre o adalimumabe e o placebo pode não ser clinicamente significativa. Quando comparado aos demais imunobiológicos usados na RCUI as evidências comparativas disponíveis sobre eficácia e segurança entre os uso dos mesmos na RCU moderada a grave é oriunda de metanálises indiretas. Conforme avaliação da CONITEC as evidências indiretas mostraram que, em pacientes que não fizeram uso prévio de biológicos, o **infliximabe e o vedolizumabe são os mais bem classificados para induzir a remissão clínica e a cicatrização da mucosa.** Também sugerem que o **infliximabe apresenta um desempenho melhor do que o adalimumabe e o golimumabe.** Todos os tratamentos avaliados (com exceção do infliximabe) **não aumentaram as taxas de eventos adversos**, enquanto o **vedolizumabe foi estatisticamente inferior ao placebo** em relação à ocorrência de eventos adversos graves. O **infliximabe parece ser o biológico mais custo-efetivo comparado ao adalimumabe** considerando um limiar de 3 PIB per capta por QALY.

O tratamento cirúrgico pode ser necessário para alguns pacientes com colite ulcerativa. A probabilidade cumulativa de colectomia situa-se ao redor de 32% após 25 anos de doença. Os fatores que mais contribuem são: alta atividade, extensão da doença e tempo de enfermidade. O tratamento cirúrgico em pacientes com RCUI poderia, teoricamente, ser curativo e é indicado nas situações de complicação como **.megacólon tóxico, perfuração intestinal, hemorragia incontrolável, má-resposta ou intolerância ao tratamento medicamentoso, displasia de alto grau irressecável ou câncer intestinal.**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

No Sistema Único de Saúde (SUS) o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para RCU, objetiva a remissão dos sintomas e prevenção de recorrências por pelo menos 6 meses. Este PDCT de 2002, preconiza o tratamento da RCU na fase aguda e de manutenção da remissão como já descrito, utilizando 5-ASA por vias oral e/ou retal; corticoides; tiopurinas com destaque para azatioprina, mercaptopurina, metotrexate e inibidores de calcineurina como a ciclosporina. Entretanto não inclui o uso medicamentos biológicos antiTNFs. A Sociedade Brasileira da RCU e a CONITEC reconhecem uma necessidade em saúde ainda não atendida por esse PCDT, caracterizada pelos pacientes que não respondem, que perdem a resposta ou apresentam intolerância à terapia atualmente disponível e que poderia se beneficiar com o uso de um biológico. Dessa forma, a CONITEC em junho de 2019, revisou o tema emitindo parecer, disponibilizado para consulta pública, com recomendação preliminar, pela incorporação no SUS do vedolizumabe e infliximabe como imunobiológicos na RCU moderada a grave e não do adalimumabe. O parecer refere que:

- os medicamentos imunobiológicos infliximabe e vedolizumabe se apresentaram como candidatos potenciais para esta lacuna, desde que atendidos os requisitos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS;
- são válidas as evidências indiretas que mostraram superioridade do infliximabe e vedolizumabe frente aos outros biológicos, nos desfechos de saúde avaliados;
- não houve diferença entre infliximabe e vedolizumabe nos desfechos avaliados;
- o infliximabe e o vedolizumabe são os mais bem classificados para induzir a remissão clínica e a cicatrização da mucosa;
- o infliximabe apresenta um desempenho melhor do que o adalimumabe e o golimumabe;
- não houve ensaios de infliximabe ou golimumabe como agentes de segunda linha que limitam a inferência sobre sua eficácia em indivíduos com falha prévia



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

a anti-TNF;

- o horizonte tecnológico aponta ainda que há terapias com diferentes mecanismos de ação e com via de administração oral em desenvolvimento.

Conclusão: o caso trata-se de paciente de 30 anos com **RCUI, enterocolite ulcerativa crônica**, diagnosticada por colonoscopia durante **internação de urgência**. Tratada com **prednisona (corticóide)**, seguida de **mesalazina (aminossalicilatos)** e **azatioprina (munossupressores)** por **3 meses contínuos**, sem resposta satisfatória, evoluindo com comprometimento sistêmico e da qualidade de vida. **Necessita do uso de adalimumabe, por tempo indefinido**, sob risco de agravamento da doença.

A **RCUI** é uma **doença inflamatória intestinal, incurável e de etiologia desconhecida**. Seu tratamento é de **difícil previsão e não existindo ainda tratamento específico**. O tratamento deve ser **individualizado, considerando-se: extensão, gravidade e distribuição da doença, história de recidivas, medicação efetiva no passado e a preferência do paciente**. Os medicamentos indicados são: **derivados do 5-ASA, corticoides, tiopurinas, inibidores de calcineurina e os agentes biológicos anti-TNF**.

Os **agentes biológicos antiTNF** representam a arma terapêutica mais recente no tratamento das **doenças inflamatórias intestinais**, porém no **PCDT da RCU** ainda não estão incorporados. De acordo com a **CONITEC** há uma **necessidade em saúde** ainda não atendida por esse **PCDT**, caracterizada pelos **pacientes que não respondem, que perdem a resposta ou apresentam intolerância à terapia atualmente disponível e que poderia se beneficiar com o uso de um biológico**. O parecer de junho de 2019, que revisa esse tema, **recomenda de forma preliminar, pela incorporação no SUS do vedolizumabe e infliximabe como imunobiológicos na RCU moderada a grave e não do adalimumabe**, já que o **infliximabe e o vedolizumabe** são os mais bem classificados para induzir a remissão clínica e a



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

cicatrização da mucosa do que o adalimumabe.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Retocolite Ulcerativa 19p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_retocolite_ulcerativa.pdf
- 2) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave. Brasília, 2019. 65p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_biologicos_colite_ulcerativa_CP_4_4_2019.pdf.
- 3) Zacharias P, Damião AOMC, Moraes AC, Teixeira FV, Ludvig JC. Nones RB, Saad-Hossne R, Sasaki LY, Silva RPL, Facchin L, Olandoski M, Kotze PG. Adalimumab for ulcerative colitis: results of a Brazilian multicenter observational study. Arq Gastroenterol. 2017; 54(4): 321-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000428032017005011102&script=sci_abstract&tlng=pt
- 4) LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2015; 9 Art. No.: CD008655. Disponível em: [DOI: 10. 1002/14651858.CD008655.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008655.pub3).

V – DATA:

25/09/2019 NATJUS – TJMG