

PARECER DO GEDIIB REFERENTE À INCORPORAÇÃO DO USTEQUINUMABE NO ROL DA ANS

TERAPIA RECOMENDADA PARA PACIENTES COM RETOCOLITE MODERADA A GRAVE FALHADOS OU INTOLERANTES A TERAPIA ANTI-TNF.

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma condição de inflamação crônica do cólon que apresenta um curso de recidivas e remissões o que requer abordagens terapêuticas que induzam e mantenham a remissão (1). Não há cura conhecida para a RCU portanto, os objetivos do tratamento são a resolução dos sintomas, normalização dos exames laboratoriais, endoscópicos e da qualidade de vida dos pacientes, bem como prevenir e tratar as complicações da doença. Estudos da história natural da doença demonstram que, dentro de 5 anos do diagnóstico, 20% dos pacientes são hospitalizados e 7% necessitam de colectomia (2,3). A compreensão da patogênese da RCU levou ao desenvolvimento de diferentes classes de biológicos e pequenas moléculas orais que expandiram as opções de tratamento desta doença (4).

Atualmente, no Brasil, temos disponíveis quatro classes de terapia avançada para tratamento da RCU moderada a grave. São elas anti-tnf (infliximabe, adalimumabe, golimumabe), anti-integrina (vedolizumabe), anti-interleucina (ustequinumabe) e a pequena molécula da classe de inibidores da JAK (tofacitinibe). Porém o atual Rol da ANS contempla apenas duas destas classes, estando incluídos infliximabe, golimumabe e vedolizumabe.

O ustequinumabe (UST) já apresenta aprovação na ANVISA para uso na RCU desde outubro de 2019, data posterior a submissão de nosso dossiê para incorporação de todas as terapias biológicas até então aprovadas para RCU, em maio de 2019. No entanto, na mais recente atualização do PCDT de RCU no SUS, essa tecnologia não foi avaliada, o que impede qualquer espelhamento de incorporação do setor privado com o setor público para esta tecnologia especificamente.

O UST é um anticorpo monoclonal que bloqueia a subunidade p40 da interleucina-12 e da interleucina-23. O UST está indicado para o tratamento da psoríase, da artrite psoriática e da doença de Crohn (5). A eficácia e segurança do UST na RCU foi comprovada em um estudo multicêntrico, randomizado e placebo controlado denominado UNIFI (6). Foram incluídos 961 pacientes para o estudo. O UST foi avaliado após a indução com a dose de 130 mg, 6 mg/Kg e placebo em pacientes com RCU moderada-grave virgens ou previamente expostos à terapia com outros agentes biológicos. Os pacientes respondedores a terapia de indução ao final

de 8 semanas após a indução foi randomizados para o tratamento de manutenção para receber placebo ou UST na dose de 90 mg SC a cada 8 ou 12 semanas por um período de 44 semanas. As taxas de remissão clínica com UST após a indução (UST dose 130 mg = 15,6% e UST dose 6 mg/Kg = 15,5%) foram superiores ao placebo (5,3%). Na fase de manutenção, ao final de 44 semanas de tratamento, as taxas de remissão clínica nos pacientes que receberam o UST 90 mg SC a cada 8 semanas (43,8%) ou a cada 12 semanas (38,4%) foram superiores à dos que receberam placebo (24,0%) (1). Esses dados publicados deram subsídio à aprovação do UST para o tratamento da RCU pela ANVISA (6).

Quando olhamos especificamente para a população de pacientes com RCU falhados a terapia anti-tnf, que envolve a população que será beneficiada pela incorporação do UST no rol da ANS, Kochhar et al. (2023) analisaram eficácia comparativa de diferentes terapias biológicas e pequenas moléculas como segunda linha de tratamento em uma coorte (dados de mundo real) previamente exposta ao anti-TNF. O desfecho primário foi análise de risco de um desfecho composto de hospitalização com necessidade de corticoterapia endovenosa e colectomia em 2 anos. Entre os 2141 pacientes incluídos no estudo, 716 (33,4%) e 1077 (50,3%) receberam ustequinumabe e vedolizumabe como segunda linha, respectivamente. Os pacientes que migraram para vedolizumabe tiveram risco maior do desfecho composto (aOR: 1,67, 95% CI: 1.29-2.16) quando comparados a coorte do UST. Este estudo conclui que o UST deve ser preferido ao vedolizumabe em paciente com RCU previamente expostos ao anti-tnf (7).

Até o momento não temos nenhum estudo head-to-head que envolva o UST no tratamento da RCU, e portanto as revisões sistemáticas com metanálise constituem a melhor evidência disponível para avaliar a eficácia e a segurança de tratamentos, sendo frequentemente utilizadas para dar suporte às tomadas de decisões clínicas e nas políticas na saúde. Além disso, os medicamentos atualmente aprovados para RCU no rol da ANS (infliximabe, golimumabe e vedolizumabe) também foram avaliados levando em consideração dados de revisões sistemáticas e metanálises. Citamos aqui duas recentes (2022 e 2023) revisões sistemáticas com metanálises que endossam o papel do UST como terapia eficaz e segura na população de pacientes experimentados com terapia biológica, sendo inclusive o UST superior ao vedolizumabe nestes pacientes (8,9).

O Consenso nacional da Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB), publicado em 2023, sobre o tratamento de pacientes com RCU também recomenda o UST como opção de tratamento para os pacientes com doença

moderada a grave. (10)

Como sociedade médica constituída e reconhecida pelos órgãos associativos de especialidades médicas, nos chamou a atenção a seguinte justificativa para recomendação desfavorável a incorporação de UST:

Parecer da ANS desfavorável: “Ustequinumabe apresentou evidências científicas classificadas como baixas ou criticamente baixas; não demonstrou efetividade e nem perfil de segurança superior a tecnologia já disponível no Rol, com impacto orçamentário superior.”

Replica do GEDIIB: Reafirmamos que são justificativas para a incorporação do UST para o tratamento da RCU em pacientes **falhados ou intolerantes a terapia anti-tnf**:

1. Pelo caráter crônico e progressivo da RCU é necessária a disponibilidade de mecanismos de ação diferentes. É sabido que cerca de 30 a 50% dos pacientes são não respondedores primários a qualquer medicamento usado no tratamento das DII (11). Seria conveniente e importante termos vários mecanismos de ação distintos para indicar quando necessário, especialmente os com baixa imunogenicidade como o UST que possam ser usados em monoterapia, uma vez que não é incomum a interrupção do tratamento devido a eventos adversos. Reações alérgicas relacionadas aos anti-TNF são descritas em 5 a 8%, o que pode levar a interrupção do tratamento e conseqüente necessidade de substituição por outro agente. A disponibilidade de outros mecanismos de ação já é uma realidade no tratamento da artrite reumatoide e na Doença de Crohn. A não equidade relativa à RCU constitui uma evidente necessidade não atendida.
2. O uso subcutâneo pode ter vantagens claras em relação ao uso endovenoso. Principalmente quando se refere à praticidade de uso domiciliar sem envolver centros de infusão. Isso de certa forma pode trazer melhor adesão à terapia. Ademais, o UST tem uma vantagem de poder ser administrado a cada 8 ou 12 semanas.
3. Somada às vantagens de ser um mecanismo de ação diferente, de uso subcutâneo, e de posologia cômoda, o UST tem um perfil de segurança superior aos outros imunossuppressores como os anti-TNF e o TOFA. O UST tem um perfil de segurança semelhante ao vedolizumabe (12).

4. Pacientes que apresentem contraindicação ao infliximabe e golimumabe, ou seja, anti -TNFs, o único medicamento disponível na via suplementar - ANS é o vedolizumabe. No entanto, o mesmo é seletivo ao intestino e não apresenta eficácia no controle de comorbidades imunomediadas.
5. O controle adequado da doença sabidamente diminui as taxas de cirurgia e hospitalizações, o que, obviamente, ao longo do tempo, impactará de sobremaneira nos custos de tratamento da doença. Estudo de 2020 com UST demonstrou estatisticamente significativa redução de hospitalização e cirurgia na semana 8 e de cirurgia na semana 44, com uma economia total de US\$ 2.603,00 por paciente por ano (13).
6. A terapia anti-tnf (infliximabe), amplamente usada nos paciente naives de terapia biológica, e que seguirá sendo utilizada previamente ao UST, em caso de incorporação, atualmente possui alternativas biossimilares que reduziram consideravelmente o custo deste medicamento frente a molécula originadora. Como sociedade médica, gostaríamos que esta economia possa trazer benefícios ao nossos pacientes, aumentando o acesso a terapias que até o momento não possuem biossimilares, mas que se fazem importantes na linha de cuidado destas doenças crônicas. Esta solicitação de incorporação obedece justamente estas linhas de cuidando, ficando o UST restrito a paciente que apresentaram falhas ou eventos adversos com a terapia mais custo-eficaz já disponível (anti-tnf).

Mediante eficácia já comprovada do UST na RCU e a possibilidade de ser mais uma opção terapêutica disponível na linha de cuidado dos nossos pacientes, o **GEDIIB posiciona-se CONTRÁRIO a recomendação preliminar e entende que o USTEQUINUMABE DEVE SER INCORPORADO como tratamento dos pacientes com doença moderada a grave, que não apresentaram resposta ao tratamento prévio com anti-tnf antes de se considerar a colectomia total. Assim, RECOMENDAMOS a incorporação do ustequinumabe para uso em pacientes com doença moderada a grave, falhados ou intolerantes aos anti-tnfs.**

Referências:

1. Gros B, Kaplan GG. Ulcerative Colitis in Adults: A Review. JAMA. 2023 Sep 12;330(10):951-965. doi: 10.1001/jama.2023.15389. PMID: 37698559.

2. Tsai L, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Risk of Hospitalization in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Population-Based Cohort Studies. *Dig Dis Sci.* 2022 Jun;67(6):2451-2461. doi: 10.1007/s10620-021-07200-1. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34379220; PMCID: PMC8831664.
3. Tsai L, et al. Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct;19(10):2031-2045.e11. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.039. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33127595; PMCID: PMC8934200.
4. Benson JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab. A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs.* 2011 Nov-Dec; 3(6): 535–545
5. Sands BE, et al. UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 26;381(13):1201-1214
6. Kobayashi T, Hibi T. Improving IBD outcomes in the era of many treatment options. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Feb;20(2):79-80. doi: 10.1038/s41575-022-00738-z. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jan 30;: PMID: 36635556; PMCID: PMC9838431.
7. Kochhar GS, et al. Efficacy of biologic and small molecule agents as second-line therapy after exposure to TNF inhibitors in patients with ulcerative colitis: A propensity-matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023 Aug;58(3):297-308. doi: 10.1111/apt.17570. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37300328.
8. Lu X, et al. Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2023 Apr;45(2):330-341. doi: 10.1007/s11096-022-01509-1. Epub 2022 Dec 9. Erratum in: *Int J Clin Pharm.* 2023 Mar 19;: PMID: 36484968; PMCID: PMC10147762.
9. Lasa JS, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb;7(2):161-170. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34856198.
10. Baima, J. P., et al. (2023). SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF ULCERATIVE COLITIS IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). *Arquivos de gastroenterologia*, 59(suppl 1), 51–84. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.2022005S1-03>
11. Singh S, et al. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients

- with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018 May 25;12(6):635-643
12. Singh S, et al. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Aug;48(4):394-409
13. Ding et al. P1677. Pôster apresentado no ACG 2020.

Cristina Flores (CRM 19295/RS)

Presidente GEDIIB

**Comissão de Medicamentos e Acesso do GEDIIB
Gestão 2023-2024**

Adalberto Lima Martins (CRM 4249/ES)

Francisco Guilherme Cancela E Penna (CRM 46676/MG)

Licia Maria Fernandes Rodrigues (CRM 2371/MA)

Munique Kurtz de Mello (CRM 21732/SC)

Natália Souza Freitas Queiroz (CRM 132275/SP)

Renata de Sá Brito Fróes (CRM 52758051/RJ)

Stefania Burjack Gabriel Campbel (CRM 12727/DF)