

PARECER DO GEDIIB REFERENTE À INCORPORAÇÃO DO USTEQUINUMABE PARA DOENÇA DE CROHN MODERADA A GRAVE NO SUS PELA CONITEC

O GEDIIB se posiciona contra o parecer desfavorável pela Conitec da incorporação do Ustequinumabe na Doença de Crohn moderada a grave.

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) resultante da ativação imune exacerbada na mucosa intestinal, de etiologia multifatorial. É uma doença crônica e sem cura, sendo suas principais características a presença de lesões segmentares, assimétricas e transmuralis que podem acometer todo o trato gastrointestinal, permitindo que ela se apresente sob três formas: inflamatória, fistulizante e estenosante. A história natural da DC é marcada por períodos com sintomas alternados com períodos de remissão (ausência de sintomas), portanto o seu manejo consiste em tratamentos que tem como o objetivo principal o de induzir e manter o controle sintomático, cicatrizar o processo inflamatório, melhorar a qualidade de vida e, assim, minimizar as complicações a curto e longo prazo.

Devido ao impacto na qualidade de vida, a DC pode influenciar negativamente na capacidade laboral do indivíduo. Fróes et al. na avaliação de afastamentos do trabalho por DC do centro de referência em DII da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, de 2010 a 2018, concluíram que a incapacidade para o trabalho no estado do Rio de Janeiro foi de 16,6%, e na UERJ (16,7%) e foi semelhante e próxima ao relato da coorte norueguesa de pacientes com DC (19,4%). Em comparação com a população em geral, um estudo sueco demonstrou que os pacientes com DC tiveram um aumento de duas vezes nas taxas de benefícios por incapacidade temporária e aposentadoria por invalidez, enquanto na população holandesa, as taxas foram ainda maiores, chegando a 29% para DC, comparados aos 7% relatados para a população em geral. Em um estudo de vida real do Brasil, com base em resultados relatados por pacientes, os com DII referiram aproximadamente 30% do seu tempo de trabalho prejudicado, 12% de absenteísmo, 18-24% de presenteísmo e 36-40% de prejuízo total de suas atividades.

A DC é comumente diagnosticada entre adolescentes e adultos jovens. No Brasil, em um período de 10 anos (2005 – 2015), houve um crescimento de aproximadamente 60% na incidência e na prevalência da DC registrado no estado de São Paulo. Em 2005, a incidência estimada era de 3,5 novos casos por 100.000 habitantes/ano com prevalência de 14,8 casos por 100.000 habitantes e, em 2015, passou para 5,48 casos novos por 100.000 habitantes/ano e 24,3 casos/100.000 habitantes, respectivamente. Abel Quaresma e colaboradores detectaram que houve um aumento significativo nas taxas de prevalência cumulativas estimadas para DC de 2012 a 2020, demonstrando que o Brasil apresenta dados epidemiológicos em DII mais próximos ao de países mais desenvolvidos e industrializados. Apesar do aumento da incidência a Doença de Crohn, ainda é considerada uma doença rara se adotarmos o parâmetro definido pelo Ministério da Saúde: “Considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada grupo de 100.000 indivíduos, ou seja, 1.3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. O número exato de doenças raras não é conhecido, mas estima-se que existam entre 6.000 a 8.000 tipos diferentes de doenças raras em todo o mundo”.

O principal objetivo do tratamento é induzir e manter a remissão da doença para restabelecer a qualidade de vida e evitar a história natural da doença que leva a danos intestinais irreversíveis. Pacientes que não apresentam remissão clínica com o tratamento convencional (azatioprina, corticosteroides ou metotrexato), tem indicação de tratamento com terapia biológica. O Protocolo e diretrizes do Ministério

da Saúde vigente (2017) disponibiliza imunobiológicos cujo mecanismo de ação é o bloqueio do Fator de necrose tumoral (TNF), sendo eles: o Infliximabe, adalimumabe e o certolizumabe pegol. Entretanto, sabemos que há um número expressivo de pacientes que não respondem a estes medicamentos (30%), que apresentam uma taxa de perda de resposta ao longo do tratamento na taxa de 12% ao ano, que nem todos os pacientes com perda de resposta ao primeiro anti-TNF responderá a um segundo anti-TNF, que a probabilidade de um paciente responder a um terceiro anti-TNF é menor do que 10% e que existem pacientes que são intolerantes ou que apresentam contraindicação a estes medicamentos. Ou seja, um grupo expressivo de pacientes está atualmente sem opções terapêuticas pelo Sistema único de Saúde.

Parecer CONITEC: Recomendação preliminar DESFAVORÁVEL à incorporação do Ustequinumabe no SUS para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave. Os membros do comitê concordaram que, embora a demanda envolva uma população não atendida atualmente pelo PCDT, especialmente no que diz respeito àqueles com contraindicação aos medicamentos anti-TNF, e apesar de haver evidências acerca dos benefícios clínicos do ustequinumabe, deve ser considerada a razão de custo-efetividade e o alto impacto orçamentário da tecnologia.

Como médicos e Sociedade Médica que cuida destes pacientes entendemos a necessidade de sustentabilidade do sistema e estamos preocupados com isto. Porém, reafirmamos a necessidade premente da incorporação do Ustequinumabe como uma grande necessidade não atendida. As justificativas para a incorporação do UST para o tratamento da DC são:

1. Pelo caráter crônico e progressivo da DC é necessária a disponibilidade de mecanismos de ação diferentes. É sabido que cerca de 30% dos pacientes são não respondedores primários a qualquer medicamento usado no tratamento das DII. É fundamental termos medicamentos com mecanismos de ação distintos para indicar quando necessário. O Ustequinumabe possui eficácia comprovada nas situações em que os pacientes não respondem aos anti-TNFs disponibilizados pelo SUS. Além disso, 5 a 8% dos pacientes podem apresentar reações alérgicas relacionadas aos anti-TNF necessitando interrupção do tratamento e consequente necessidade de substituição por outro agente.
2. Existe um grupo de pacientes que não tem acesso a um centro de terapia infusional e o uso subcutâneo pode trazer vantagens claras em relação ao uso endovenoso. Principalmente quando se refere à praticidade de uso domiciliar sem envolver centros de infusão. O UST tem um intervalo de dose entre 8 e 12 semanas trazendo uma comodidade posológica que pode levar ao aumento de adesão ao tratamento.
3. O ustequinumabe comprovadamente possui um perfil de segurança melhor aos outros imunossuppressores como os anti-TNF. Com baixa probabilidade de infecções graves, oportunistas e menor risco de tuberculose.
4. Pacientes que apresentem contraindicação ou intolerância aos anti-TNFs estão sem opção terapêutica, aumentando custos diretos como: internações, cirurgias, consultas e exames complementares e custos indiretos como: presenteísmo e absenteísmo.
5. O controle adequado da doença sabidamente diminui as taxas de cirurgia e hospitalizações, o que, obviamente, ao longo do tempo, impactará sobremaneira nos custos de tratamento

da doença. Estudo de 2020 com UST demonstrou redução estatisticamente significativa 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.

6. A terapia anti-TNF amplamente utilizada nos pacientes com DC, e que seguirá sendo utilizada, mesmo no caso de incorporação do UST, atualmente possui alternativas bioequivalentes que reduziram consideravelmente o custo deste medicamento frente a molécula originadora. Como sociedade médica, gostaríamos que esta economia pudesse trazer benefícios aos nossos pacientes, aumentando o acesso a terapias com outros mecanismos de ação tão importantes, conforme previamente exposto. Esta solicitação de incorporação leva em consideração as linhas de cuidado fundamentais para o devido manejo destes pacientes.
7. Além disto, a justificativa para recomendação preliminar negativa foi o custo, apesar da percepção desta real demanda de pacientes portadores de doença de Crohn. Na leitura do relatório, também observamos que houve proposta do proponente externo (indústria farmacêutica), sobre uma forma de acordo financeiro, ou seja, deixando sem custo a dose indução endovenosa (UST 130mg) e estabelecendo-se apenas a compra de UST subcutâneo 45mg, o qual já se encontra padronizado pelo Ministério da Saúde para outras doenças. Isto nos deixa bastante inconformados, pois este acordo reduziria sobremaneira o custo do tratamento. Gostaríamos de ressaltar mais uma vez que a DC é uma doença que leva mutilação cirúrgica e vários outros custos diretos e indiretos do sistema de saúde e previdenciário, assim como sociais do cidadão.
8. Concordamos com a necessidade de sustentabilidade do sistema de saúde, porém a equidade proposta deste mesmo sistema, não seria exercida uma vez que a droga UST de apresentação subcutânea 45mg já é contemplada para outras doenças e não será executada apenas para pacientes portadores de DC, cuja letalidade é maior do que outras doenças cujos PCDTs já as contemplam.
9. A incorporação UST, como com uma alternativa terapêutica, seguindo critérios já estabelecidos, e baseado em dados científicos, pode significar uma VIDA que se encontra sem outras opções.

Diante do exposto, é inquestionável que a terapia biológica com ustequinumabe é segura e eficaz tanto em pacientes virgens de terapia biológica, quanto em pacientes falhados à terapia com agentes anti-TNF. Desta forma, esta sociedade se manifesta favorável à incorporação desta terapia entre os medicamentos disponibilizados para pacientes com DC.

Ao não incorporar o ustequinumabe no PCDT da DC perdemos a chance de oferecer aos nossos pacientes um medicamento eficaz, seguro e com a vantagem de ter um mecanismo de ação distinto dos anti-TNF. Em face à escassez de medicamentos aprovados para o tratamento destes pacientes à nível público, o acesso dos portadores a mais uma opção terapêutica poderia evitar o surgimento de complicações, internações hospitalares, cirurgias e incapacidade aprovação; além do aumento dos custos indiretos e conseqüentemente a piora na qualidade de vida dos pacientes com doença de Crohn.

REFERÊNCIAS:

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 13];96(3):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280528/>
2. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Aug 13];25(1):3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229216/>
3. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. 2017. 79 p.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohn's Colitis. 2017 Jan;11(1):3–25.
5. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRDC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. Arq Gastroenterol [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Aug 13];46(1):20–5. Available from: <http://www.scielo.br/j/ag/a/h6Pp3cLPLzzRQMPYWDWQnvy/?lang=en>
6. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. Clin Exp Gastroenterol [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2022 Aug 13];11:423-9 Available from: <https://www.dovepress.com/inflammatory-bowel-disease-epidemiology-in-sao-paulo-state-brazil-peer-reviewed-fulltext-article-CEG>
7. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. Current Opinion in Gastroenterology: July 2019 - Volume 35 - Issue 4 - p 259-264 doi: 10.1097/MOG.0000000000000534
8. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. 2017. 79 p.
9. Brasil/Ministerio da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria nº 199, 30 de Janeiro de 2014. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acesso em 07/11/2023.
10. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohn's Colitis. 2017 Jan;11(1):3–25.
11. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. Clin Transl Gastroenterol. 2016 Jan 7;7(1):e135.
12. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jan;43(1):30-51.

13. M Chaparro, Martínez-Montiel P, Van Domselaar M, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Casis B, et al. Intensification of infliximab therapy in Crohn's disease: efficacy and safety. *J Crohns Colitis*. 2012 Feb;6(1):62-7.
14. Gisbert JP, Chaparro M. Use of a third anti-TNF after failure of two previous anti-TNFs in patients with inflammatory bowel disease: is it worth it? *Scand J Gastroenterol*. 2015 Apr;50(4):379-86.
15. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. UK Inflammatory Bowel Disease Pharmacogenetics Study Group. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;4(5):341-353.
16. Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2017 May;52(5):535-554.
17. Fróes RSB, Carvalho ATP, Carneiro AJV, Moreira AMHB, Moreira JPL, Luiz RR, et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *Eur J Health Econ*. 2018; 19:463-70.
18. Parra RS, Chebli JMF, Amarante H, Flores C, Parente JML, Ramos O, et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(38):5862-82.
19. Ding et al. P1677. Pôster apresentado no ACG 2020.

São Paulo, 10 de novembro de 2023.

Cristina Flores
Presidente do GEDIIB

Comissão de Medicamentos e Acesso do GEDIIB

Adalberto Lima Martins
Francisco Guilherme Cancela E Penna
Licia Maria Fernandes Rodrigues
Munique Kurtz de Mello
Natália Souza Freitas Queiroz
Renata de Sá Brito Fróes
Stefania Burjack Gabriel Campbell