

PARECER DO GEDIIB REFERENTE À INCORPORAÇÃO DE RISANQUIZUMABE AO ROL DA ANS

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

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória crônica que acomete o cólon e o reto, caracterizada por curso recidivante e progressivo, com períodos de atividade e remissão (1,2). Classicamente, a doença se manifesta com diarreia com sangue, podendo haver ainda dor abdominal, urgência evacatória e tenesmo e, ainda associar-se a sinais e sintomas sistêmicos, tais como febre, perda ponderal, fadiga e desnutrição (3,4).

Além do acometimento intestinal, pacientes com RCU frequentemente apresentam manifestações extraintestinais, incluindo uveíte, artrite periférica e/ou axial, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, entre outras (5). É também comum a associação com outras doenças imunomediadas, tais como psoríase, artrite psoriásica, colangite esclerosante primária, espondilite anquilosante e artrite reumatoide (6-8).

A RCU impacta de modo negativo a qualidade de vida, com repercussões psicossociais, perda de produtividade laboral e maior taxa de hospitalizações e cirurgias (9-13) - desfechos mais frequentes no paciente com doença ativa, quando comparados aos pacientes em remissão (13).

Estima-se, na população mundial, cerca de 6,8 milhões de pessoas convivendo com doenças inflamatórias intestinais, incluindo retocolite ulcerativa e doença de Crohn (DC) (14). No Brasil, dados populacionais registrados entre 2012 e 2020 apontam para aumento progressivo da prevalência da RCU, alcançando 56,5 pacientes com RCU por 100.000 habitantes (15).

Em relação ao seu tratamento, o objetivo se traduz na indução e manutenção das remissões clínica, bioquímica e endoscópica, prevenção de complicações, melhora da qualidade de vida e redução de hospitalizações e cirurgias (16). A partir de dados literários, cerca de 50% dos pacientes com RCU necessitam de hospitalização e as taxas de rehospitalização atingem 50% em 5 anos (13). O risco cumulativo de colectomia é 15% em 10 anos de doença (13). É importante ressaltar que não há um tratamento definitivo para RCU e que a cirurgia, diferentemente do que se pensava anteriormente, não tem caráter curativo pois até 80% dos pacientes com RCU que se submetem à proctocolectomia total com confecção de bolsa ileal podem apresentar bolsite, e até 15% irão apresentar bolsite crônica, com necessidade de múltiplos cursos de antibióticos e até terapia biológica em casos refratários (17,18).

Os avanços na compreensão da patogênese da RCU levaram ao desenvolvimento de novas terapias, como imunobiológicos e pequenas moléculas, ampliando significativamente as opções de tratamento.

Diretoria Biênio 2025 – 2026

Eduardo Garcia Vilela
Presidente

Rogério Saad Hossne
Vice- Presidente

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

"Acolher para Avançar: Compromisso com
a produção e difusão do conhecimento
científico"

Atualmente, no Brasil, estão aprovadas quatro classes de terapias avançadas para RCU moderada a grave: anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, golimumabe), anti-integrina (vedolizumabe), anti-interleucinas 12 e 23 (ustequinumabe), anti interleucina 23 (risanquizumabe e guselcumabe) e inibidores de janus quinase (tofacitinibe e upadacitinibe). Entretanto, o **Rol da ANS** contempla apenas infliximabe, golimumabe, vedolizumabe e ustequinumabe, restringindo o acesso dos pacientes a mecanismos de ação distintos. Vale ressaltar ainda que, dentre esses medicamentos incluídos no Rol da ANS, temos disponíveis biossimilares de infliximabe e ustequinumabe, que contribuem para redução de custos com o tratamento e ampliação de acesso.

Embora os anti-TNF, primeira classe de biológicos aprovada para tratamento de RCU e DC, tenham representado um marco terapêutico, ainda temos uma grande necessidade não atendida (19). A taxa de não resposta primária (ausência de resposta após a fase de indução) é de cerca de 20–40% dos pacientes e, dentre os respondedores iniciais, até 30 a 50% apresentam perda de resposta ao longo do tempo, frequentemente relacionada à imunogenicidade (19). Esses índices evidenciam uma lacuna terapêutica relevante e, ressalta a necessidade de acesso a diferentes mecanismos de ação alternativos e drogas com maiores taxas de persistência (durabilidade) de resposta.

A interleucina-23 (IL-23) desempenha papel central na patogênese da RCU, promovendo expansão de linfócitos Th17 (subtipo de células T CD4+ com funções pró-inflamatórias) e aumentando secreção de IL-17/IL-22, citoninas intrinsecamente relacionadas à perpetuação da inflamação mucosa. O bloqueio seletivo da subunidade p19 da IL-23, promovido pelo **risanquizumabe (RIS)**, representa uma estratégia mais direcionada e distinta dos mecanismos já disponíveis no Rol da ANS. A ação dessa droga confere eficácia clínica e de cicatrização de mucosa, com perfil de segurança favorável, já demonstrado também em outras doenças imunomediadas, como psoríase, artrite psoriásica e doença de Crohn, para as quais já possui aprovação regulatória pela ANVISA, além da RCU.

A eficácia e segurança do **risanquizumabe** na RCU foram comprovadas em dois estudos pivotais, multicêntricos, randomizados e controlados por placebo: **INSPIRE (indução – 12 semanas)** e **COMMAND (manutenção – 52 semanas)** (20).

- No **INSPIRE**, 975 pacientes com RCU moderada a grave, virgens ou previamente expostos a alguma terapia avançada, foram randomizados para receber RIS 1200 mg endovenoso (EV) nas semanas 0, 4 e 8 ou placebo. As taxas de remissão clínica na semana 12 foram significativamente maiores com RIS (20,3%) *versus* placebo (6,2%). Houve também superioridade em desfechos endoscópicos e histológicos (20).

- No **COMMAND**, 548 pacientes respondedores à indução (avaliados na semana 12) foram randomizados para RIS subcutâneo (SC) 180 mg, 360mg ou placebo a cada 8 semanas. Na semana 52, a remissão

Diretoria Biênio 2025 – 2026

Eduardo Garcia Vilela
Presidente

Rogério Saad Hossne
Vice- Presidente

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

"Acolher para Avançar: Compromisso com
a produção e difusão do conhecimento
científico"

clínica foi alcançada por 40,2% dos pacientes em uso de RIS 180mg e 37,6% em uso de RIS 360mg *versus* 25,1% no grupo placebo, com superioridade estatística de risanquizumabe frente ao placebo. O medicamento mostrou benefício consistente em pacientes previamente expostos a anti-TNF e/ou outras terapias avançadas, reforçando sua utilidade em cenários de falha terapêutica (20).

Além disso, análises *post hoc* de subgrupos indicam que pacientes com falha prévia a anti-TNF (população que será beneficiada pela incorporação de RIS no Rol da ANS) apresentaram taxas de resposta significativamente superiores com RIS em comparação ao placebo (36.6% vs 23.2%, $p = .0159$) (21).

Esses estudos também demonstraram que o RIS apresentou um perfil de segurança consistente e comparável ao placebo, sem novos sinais de risco identificados. Durante a indução de 12 semanas, a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos (42,1% com RIS *versus* 49,7% com placebo), com menor frequência de eventos adversos graves para o RIS (2,3% *versus* 10,2%). Na fase de manutenção, a taxa de eventos adversos permaneceu equilibrada entre RIS e placebo, com baixas proporções de eventos graves (5% RIS *versus* 8% placebo) e raros relatos de infecção grave, malignidade ou eventos cardiovasculares (20).

Uma metanálise publicada no ano corrente comparando as diferentes terapias avançadas para tratamento de RCU também demonstrou eficácia de risanquizumabe para indução de remissão clínica e remissão endoscópica e histológica, estando posicionada entre as primeiras colocações (22).

As publicações acima referidas constituíram-se subsídios para a aprovação risanquizumabe para o tratamento da RCU moderada a grave pela ANVISA. Diante disso, **o GEDIIB entende que a incorporação de risanquizumabe ao Rol da ANS se justifica** pelos seguintes pontos:

1. **Mecanismo de ação inovador:** o bloqueio seletivo da IL-23 oferece uma opção distinta aos mecanismos disponíveis, crucial para pacientes que falham às terapias atuais, especialmente aos anti-TNF.
2. **Eficácia comprovada em pacientes falhados a terapias prévias avançadas:** o RIS apresentou superioridade sobre placebo na indução e manutenção de remissão, inclusive em populações previamente expostas a biológicos.
3. **Necessidade não atendida no Rol da ANS:** a ausência de terapias anti-IL23 para RCU no setor suplementar deixa pacientes refratários sem acesso a opções já reconhecidas internacionalmente e nacionalmente aprovadas pela ANVISA. Além disso, reconhece-se as altas taxas de falha primária e perda secundária de resposta aos anti-TNF ao longo do tempo.
4. **Conveniência posológica:** a administração subcutânea na manutenção favorece a adesão e o uso domiciliar, com menor necessidade de centros de infusão.

Diretoria Biênio 2025 – 2026

Eduardo Garcia Vilela
Presidente

Rogério Saad Hossne
Vice- Presidente

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

"Acolher para Avançar: Compromisso com
a produção e difusão do conhecimento
científico"

5. **Baixa imunogenicidade:** o risco reduzido de formação de anticorpos antidroga favorece a manutenção da resposta a longo prazo.

6. **Perfil de segurança favorável:** os dados de estudos pivotais para retocolite ulcerativa e para diferentes doenças imunomediadas mostram risco reduzido de infecções graves ou outras complicações.

7. **Impacto em desfechos de longo prazo:** o controle adequado da inflamação reduz hospitalizações e necessidade de cirurgia, com potencial impacto positivo no custo global do cuidado em saúde.

Conclusão:

Diante da prevalência crescente de retocolite ulcerativa no Brasil, das limitações apresentadas pelas terapias anti-TNF, da demanda não atendida com as medicações hoje disponíveis e das evidências robustas de eficácia e segurança dos inibidores de IL-23 na indução e manutenção da remissão na RCU moderada a grave, incluindo pacientes falhados a anti-TNF, o **GEDIB É FAVORÁVEL À INCORPORAÇÃO DE RISANQUIZUMABE AO ROL DA ANS** como opção terapêutica em pacientes com RCU moderada a grave que não responderam ou apresentaram intolerância ao tratamento com anti-TNF.

A incorporação de **risanquizumabe** ao rol da ANS representa uma oportunidade estratégica para ampliar o acesso a terapias avançadas, reforçando o manejo individualizado da doença. A disponibilidade de opções terapêuticas com esse alvo molecular aumenta a flexibilidade para médicos, pacientes e seguradoras de saúde, permitindo a seleção do medicamento mais adequado a características individuais, histórico de tratamentos prévios e eventuais comorbidades. Além disso, a incorporação desse medicamento fortalece a equidade no acesso a terapias de última geração e amplia a capacidade de manejo de casos refratários ou de difícil controle, alinhando-se às melhores práticas internacionais e contribuindo para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com RCU no Brasil.

Referências:

1. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. New England Journal of Medicine. 2020 Dec 31;383(27):2652–64.
2. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. Mayo Clin Proc. 2019 Jan;94(1):155–65.
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. The Lancet. 2017 Apr;389(10080):1756–70.

Diretoria Biênio 2025 – 2026

Eduardo Garcia Vilela
Presidente

Rogério Saad Hossne
Vice- Presidente

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

*"Acolher para Avançar: Compromisso com
a produção e difusão do conhecimento
científico"*

4. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):144-164K.
5. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology [Internet]*. 2021;161(4):1118–32. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042>
6. Shrestha S, Brand JS, Järås J, Schoultz I, Montgomery S, Askling J, et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis: Findings from a Nationwide Study in Sweden. *J Crohns Colitis*. 2022 Nov 1;16(10):1540–50.
7. Chen Y, Chen L, Xing C, Deng G, Zeng F, Xie T, et al. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020 Dec 17;20(1):192.
8. Freuer D, Linseisen J, Meisinger C. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Both Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatol*. 2022 Nov 1;158(11):1262.
9. Fróes RSB, Moreira AL, Carneiro AJV., Moreira JPL, Luiz RR, Moreira AMHB et al. Prevalence, Indirect Costs, and Risk Factors for Work Disability in Patients with Crohn's Disease at a Tertiary Care Center in Rio de Janeiro. *Dig Dis Sci*. 2021 Sep 12;66(9):2925–34.
10. Parra RS, Chebli JM, Amarante HM, Flores C, Parente JM, Ramos O, et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 14;25(38):5862–82.
11. Bortolozzo CFG, Fraguas Junior R, Fernandez DST, Tanaka VK, Junior MRF, Sobrado CW, et al. S18 Mental Disorders and Correlated Factors in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2024 Dec;119(12S):S6–S6.
12. Mendonça CM, Correa Neto IJF, Rolim AS, Robles L. Inflammatory bowel diseases: characteristics, evolution, and quality of life. *Arq Bras Cir Dig*. 2022 Jun 17;35:e1653.
13. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Mar;16(3):343-356.e3.
14. Jairath V, Feagan BG. Global burden of inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;5(1):2–3.
15. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, Valverde DA, et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2022 Sep;13:100298.
16. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease

Diretoria Biênio 2025 – 2026

Eduardo Garcia Vilela
Presidente

Rogério Saad Hossne
Vice- Presidente

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

*"Acolher para Avançar: Compromisso com
a produção e difusão do conhecimento
científico"*

(STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570–83.

17. Shen B, Kochhar GS, Rubin DT, Kane S V, Navaneethan U, Bernstein CN, et al. Treatment of pouchitis, Crohn's disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Jan;7(1):69–95.

18. Lightner AL, Pemberton JH, Loftus EJ. Crohn's Disease of the Ileoanal Pouch. Inflamm Bowel Dis. 2016 Jun;22(6):1502–8.

19. Marsal J, Barreiro-de Acosta M, Blumenstein I, Cappello M, Bazin T, Sebastian S. Management of Non-response and Loss of Response to Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Front Med (Lausanne). 2022 Jun 15;9.

20. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, Colombel JF, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis. JAMA. 2024 Sep 17;332(11):881.

21. Panaccione R, Louis E, Colombel JF, D'Haens G, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky M, et al. Risankizumab efficacy and safety based on prior inadequate response or intolerance to advanced therapy: post hoc analysis of the INSPIRE and COMMAND phase 3 studies. J Crohns Colitis. 2025 Jan 11;19(1).

22. Shehab M, Alrashed F, Alsayegh A, Aldallal U, Ma C, Narula N, et al. Comparative Efficacy of Biologics and Small Molecule in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2025 Feb;23(2):250–62.

Diretoria Biênio 2025 – 2026

Eduardo Garcia Vilela
Presidente

Rogério Saad Hossne
Vice- Presidente

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

*"Acolher para Avançar: Compromisso com
a produção e difusão do conhecimento
científico"*

São Paulo, 13 de outubro de 2025.

Parecer elaborado pela Comissão de Medicamentos e Acesso a Insumos.

Dr. Eduardo Garcia Vilela
Presidente do GEDIIB