

AMPLIAÇÃO DA INDICAÇÃO DO METOTREXATO INJETÁVEL PARA O TRATAMENTO DA PSORÍASE

Demandante: Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde
– DAE/SAS/MS

Apresentação

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

A Doença

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta a pele, as unhas e ocasionalmente as articulações. Costuma ter um curso recidivante e apresentação clínica variável. Afeta cerca de 2% da população mundial (1, 2). No Brasil os dados disponíveis são do censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia em que o diagnóstico de psoríase foi verificado em 1.349 pacientes de um total de 54.519 pessoas que consultaram dermatologistas em centros público e privados totalizando 2,5% dessa amostra. Pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator importante de dificuldade de inserção social – quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriásica (3, 4). A psoríase tem sido classificada como doença autoimune, embora sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida. O papel de mecanismos imunes é documentado pela

presença de linfócitos T ativados e macrófagos e pela boa resposta a terapias imunossupressoras. (5).

A Tecnologia

O metotrexato (MTX) é estruturalmente um análogo do ácido fólico e, dessa forma, inibe competitivamente a enzima dihidrofolato redutase (DHFR), interferindo na síntese do DNA e conseqüentemente na divisão celular (6). A sua ação na psoríase parece estar baseada mais na atuação como fármaco imunossupressor do que como agente anti-proliferativo, como se acreditava anteriormente.

O MTX foi introduzido como antipsoriásico em 1958 e foi aprovado pelo FDA em 1972 para o tratamento de psoríase grave. Sua aprovação para uso na psoríase ocorreu quando as evidências necessárias eram diferentes das atuais, ou seja, há poucos estudos robustos avaliando sua eficácia e segurança e as diretrizes internacionais até pouco tempo apresentavam recomendações baseadas em opinião de especialistas (7).

Há três ensaios clínicos mais recentes que avaliaram a eficácia do MTX. Heydendael et al em 2003 compararam a eficácia e segurança do MTX com a ciclosporina num estudo que randomizou 88 pacientes. A eficácia foi medida utilizando o PASI-75 em 16 semanas de seguimento e não apresentou diferença significativa entre os grupos (60% e 71%, respectivamente). (8).

Flytstrom et al em 2008 compararam MTX à ciclosporina em ECR com 84 pacientes e seguimento de 12 semanas. O desfecho primário foi a média de alteração do PASI em relação ao estado basal: 58% para o MTX e 72% para ciclosporina ($p=0,0028$) (9).

Saurat et al em 2008 realizaram ECR duplo-cego com 250 pacientes comparando eficácia e segurança do MTX ($n=110$), adalimumabe ($n=108$) e placebo ($n=53$). As taxas de melhora calculadas utilizando o PASI-75 em 16 semanas foram de 36%, 80% e 19%, respectivamente com diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos, (10) mostrando superioridade do adalimumabe. Entretanto, a dose de MTX foi titulada lentamente e os pacientes iniciaram com 7,5 mg/sem e chegaram à dose alvo de 25mg apenas no final do estudo, o tempo de seguimento foi curto e a

segurança de longo prazo não foi estudada. Chama atenção a alta resposta do grupo tratado com placebo que difere de outros estudos (7).

O MTX é administrado por via oral, subcutânea ou intramuscular em dose única semanal ou dividido em até 3 doses semanais com intervalo de 12h. A dose inicial é de 7,5 mg e pode ser aumentada gradualmente até obtenção de resposta clínica ou dose máxima de 30 mg/semana (7). É recomendável a suplementação de ácido fólico como forma de prevenir efeitos adversos, especialmente os gastrointestinais e hematológicos; no entanto, há discordância quanto ao esquema de dose, sendo preconizada 5 mg/semana dois dias após a ingestão do metotrexato (11-13). Nos casos pediátricos o metotrexato é aprovado pelo FDA apenas para artrite reumatoide juvenil, porém pode ser utilizado em crianças na dose de 1,0-1,5 mg/kg/sem. Os principais efeitos adversos são hepatotoxicidade, intolerância gástrica e estomatite. Recomenda-se realizar monitorização conforme protocolo para adultos (7, 14)

Não há estudos comparando a apresentação oral da injetável, mas sabe-se que a segunda reduz intolerância gástrica e tem melhor biodisponibilidade em doses elevadas, já que a administração de MTX por via oral pode ter absorção errática devido à saturação do mecanismo de transporte ativo de MTX no intestino. Por exemplo, a absorção de 17mg de MTX é 13,5% menor do que a da dose de 7,5mg. A via subcutânea cria uma espécie de atalho que aumenta a biodisponibilidade do fármaco. (15)

Desta forma, MTX injetável pode ser útil no tratamento de psoríase. Esta recomendação desta via de administração, embasada fundamentalmente em opinião de especialistas, deve ser restrita aos casos de intolerância gástrica ou falha de resposta em que se suspeite de baixa absorção do fármaco pela via oral.

Em virtude do exposto, solicita-se a ampliação da indicação do metotrexato injetável para o tratamento da psoríase – CID L40.0, L40.1, L40.4 e L40.8 - no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

O Impacto Orçamentário

O medicamento já consta no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica na forma farmacêutica (injetável). A proposta é ampliar o uso para pacientes em tratamento da psoríase, em uso de MTX oral, com intolerância gástrica. O impacto de gasto anual previsto é de cerca de 91 mil reais.

Pacientes com CID-10: L40.0, L40.1, L40.4, L40.8 no ano de 2012	
Proc. Principal	Frequência
0604530021 METOTREXATO 2,5 MG (POR COMPRIMIDO)	972

Medicamento	BPS - 2012
METOTREXATO, 25 MG/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL (FRASCO 2ML)	R\$ 4,85

Gasto anual por paciente	Ampolas	Valor
Uma ampola por semana (dose semanal de 7,5 a 30 mg)	60	R\$ 291,00

Estimativa de impacto orçamentário	Mínimo (30%)	Máximo (100%)
Pacientes com psoríase, em uso de MTX oral, com intolerância gástrica	313	972
Gasto anual	R\$ 91.078,34	R\$ 282.852,00

Recomendação da CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 15ª reunião do plenário do dia 09/05/2013 recomendaram a ampliação de uso do metotrexato injetável para o tratamento de pacientes com psoríase em uso de MTX oral, com intolerância gástrica, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

Decisão

PORTARIA SCTIE/MS Nº 44, DE 9 DE SETEMBRO DE 2013

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento metotrexato injetável para o tratamento da psoríase no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o medicamento metotrexato injetável para o tratamento da psoríase no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 175, de 10 de setembro de 2013, pág. 55.

Referências Bibliográficas

1. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008;217(2):169-72.
2. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009 Mar;60(3):394-401.
3. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008;216(4):366-72.
4. Silva JDT MM, Bonamigo RR. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase. *An Bras Dermatol*. 2006;81(2):143-9.
5. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental dermatology*. 2007 Oct;16(10):779-98.
6. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998 Mar;38(3):478-85.
7. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008 May;58(5):826-50.
8. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2003 Aug 14;349(7):658-65.

9. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. The British journal of dermatology. 2008 Jan;158(1):116-21.
10. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. 2008 Mar;158(3):558-66. Epub 2007 Nov 28.
11. Takahashi M. Consenso Brasileiro de Psoríase. In: Dermatologia SBd, editor.; 2009 SBD; 2009
12. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.
13. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000951.
14. Cestari T DL, Prati C. Psoríase na infância. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2010.
15. Stamp LK, Barclay ML, O'donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, And Peter T. Chapman. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2011 Dec;38(12):2540-7.