



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0213/2019

Rio de Janeiro, 14 de março de 2019.

Processo nº 5012104-03.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED].

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **28ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Ustequinumabe**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente Parecer Técnico foram considerados os documentos médicos acostados ao Processo com identificação do Autor e do profissional emissor.

2. De acordo com documento médico e receituário do Hospital Federal dos Servidores do Estado (Evento1_Anexo3_págs. 1 e 2), emitidos em 26 de fevereiro de 2019 pelo gastroenterologista [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), o Autor, 66 anos, apresenta **doença de Crohn ileal estenosante/ fistulizante grave**. Foi submetido a enterectomia extensa com confecção de ileostomia de localização alta. Na peça cirúrgica identificou-se a presença de **adenocarcinoma** em meio ao processo inflamatório. Em consequência da enterectomia, o Autor apresenta **diarreia de grande volume e desnutrição grave (intestino curto)** com necessidade de internação hospitalar de longa duração para dieta por sonda nasoentérica e tratamento intravenoso. No momento, requer tratamento imunobiológico para melhora do intestino remanescente visando futura cirurgia para tentativa de reconstrução do trânsito intestinal e controle da doença. A faixa etária do Autor, um passado de **câncer de pele e tuberculose pulmonar**, e o achado de **neoplasia de intestino delgado** contraindicam o tratamento com terapia biológica anti-TNF (Infliximabe, Adalimumabe, Certolizumabe), únicos disponíveis pelo PCDT do Ministério da Saúde, pelo alto risco de complicações infecciosas e neoplásicas. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **K50 – Doença de Crohn [enterite regional]**. Tendo em vista o exposto, foi prescrito ao Autor:

- **Ustequinumabe 90mg (solução para aplicação subcutânea)**

Uma seringa preenchida ou frasco-ampola por via subcutânea a cada 8 semanas (iniciar 8 semanas após a indução – uso contínuo).



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012, relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **doença de Crohn (DC)** é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, **fistulosa** e **fibroestenotante**. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extra-intestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas. É uma doença não curável clinicamente ou cirurgicamente, e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. A abordagem clínica é feita com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores e objetiva a indução da remissão clínica, a melhora da qualidade de



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

vida e, após, a manutenção da remissão. A abordagem cirúrgica é necessária para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento clínico¹.

2. O **câncer** é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo. O câncer pode surgir em qualquer parte do corpo, mas alguns órgãos são mais afetados do que outros. Entre os mais afetados estão pulmão, mama, colo do útero, próstata, cólon e reto (intestino grosso), pele, estômago, esôfago, medula óssea (leucemias) e cavidade oral (boca)².

3. O **câncer da pele** é comumente dividido em não melanoma (carcinoma basocelular ou carcinoma epidermoide) e melanoma. O câncer de pele não melanoma é o mais incidente no país, sendo responsável por, aproximadamente 1/5 dos casos novos de câncer. Porém, por apresentar altos índices de cura, sua taxa de mortalidade é uma das mais baixas. A maior incidência deste tipo de câncer de pele se dá na região da cabeça e do pescoço que são justamente os locais de exposição direta aos raios solares. Por outro lado, o melanoma, responsável por aproximadamente 5% dos casos de câncer da pele, apresenta uma alta letalidade, principalmente pela sua alta capacidade de desenvolvimento de metástases. O principal fator de risco associado aos cânceres da pele é a exposição excessiva aos raios solares (raios ultravioletas). Outros fatores como irritações crônicas (úlceras angiodérmica e cicatriz de queimadura) e exposição a fatores químicos, como o arsênico, também podem levar ao desenvolvimento do câncer da pele³.

4. Os tumores do intestino delgado correspondem a 1 a 5% dos tumores gastrintestinais. O **adenocarcinoma**, um tumor maligno, é incomum. Em geral, surge no duodeno ou no jejuno proximal e causa sintomas mínimos. Em pacientes com **doença de Crohn**, os tumores tendem a ocorrer distalmente e em alças intestinais desviadas ou inflamadas; o **adenocarcinoma** ocorre com mais frequência na doença de Crohn do intestino delgado que na doença de Crohn do cólon⁴.

5. A **tuberculose** é uma doença infecciosa e transmissível, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta prioritariamente os pulmões, embora possa acometer outros órgãos e sistemas. A apresentação **pulmonar**, além de ser mais frequente, é também a mais relevante para a saúde pública, pois é a principal responsável pela transmissão da doença. É uma doença de transmissão aérea, ou seja, que ocorre a partir da inalação de aerossóis - ao falar, espirrar e, principalmente, ao tossir, as pessoas com tuberculose ativa lançam no ar partículas em forma de aerossóis que contêm bacilos, sendo

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Subsecretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº14, de 28 de novembro de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Crohn_28_11_2017.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2019.

²INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>>. Acesso em: 14 mar. 2019.

³INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Normas e Recomendações do INCA Prevenção do câncer da pele. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 49, n. 4, p. 20, 2003. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index2.php>>. Acesso em: 14 mar. 2019.

⁴ MANUAL MSD. Tumores do Intestino delgado. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArios-gastrointestinais/tumores-do-trato-digest%C3%B3rio/tumores-do-intestino-delgado>>. Acesso em: 14 mar. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

denominadas bacíferas⁵. Exames radiológicos do tórax permitem identificar achados sugestivos de doença pulmonar ativa ou apenas seqüela de doença, traduzindo doença infecciosa prévia⁶.

DO PLEITO

1. O **Ustequinumabe** é um anticorpo monoclonal IgG1_{kappa} completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. Na concentração 90mg/1,0mL está indicado no tratamento da psoríase em placa, artrite psoriásica e no tratamento da **doença de Crohn ativa de moderada a grave em pacientes adultos que tiveram resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa, ou que apresentem contra-indicações para tais terapias**⁷.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente informa-se que o medicamento pleiteado **Ustequinumabe possui indicação em bula**⁷ para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **Doença de Crohn**, conforme consta em documentos médicos (Evento1_Anexo3_pág. 1). Contudo, não se encontra padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

2. Destaca-se que o **Ustequinumabe** ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC⁸ para o tratamento da **Doença de Crohn**, quadro clínico apresentado pelo Autor.

3. Para o tratamento da **Doença de Crohn**, o Ministério da Saúde publicou a Portaria Conjunta Nº 14, de 28 de novembro de 2017¹, a qual dispõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da referida patologia. Em virtude disso, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os medicamentos: Mesalazina 400mg e 500mg (comprimido), Sulfassalazina 500mg (comprimido), Infliximabe 10mg/mL (solução injetável), Adalimumabe 40mg (injetável), Certolizumabe pegol 200mg/mL (injetável), Azatioprina 50mg (comprimido) e Metotrexato 25mg/mL (solução injetável).

⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Tuberculose: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose>>. Acesso em: 14 mar. 2019.

⁶ BOMBARDA, S. et al. Imagem em Tuberculose. Jornal de Pneumologia, São Paulo, v. 27, n.6, nov./dez. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862001000600007>. Acesso em: 14 mar. 2019.

⁷Bula do medicamento Ustequinumabe (Stelara®) por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2098242019&pldAnexo=11066400>. Acesso em: 14 mar. 2019.

⁸Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br>>. Acesso em: 14 mar. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

4. Em consulta ao Sistema Informatizado de Gerenciamento e Monitoramento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES/RJ verificou-se que o Autor não está cadastrado no CEAF para o recebimento de medicamentos.
5. O PCDT mencionado prevê o tratamento da doença de Crohn (DC) em diferentes estágios. É descrito que entre 50% e 80% dos pacientes com doença de Crohn necessitarão de cirurgia [já realizada pelo Autor] em algum momento da evolução da doença. Segundo o PCDT, a recorrência pós-operatória pode incidir de 28% a 45% em 5 anos. Tabagismo, cirurgia prévia, ausência de tratamento profilático, doença penetrante, localização perianal, granulomas à peça cirúrgica e inflamação do plexo mioentérico são preditores de recorrência pós operatória. A prevenção de recorrência deve ser feita com Azatioprina⁹.
6. No entanto, em bula do medicamento Azatioprina aprovada pela ANVISA encontra-se descrito que os pacientes que recebem tratamento imunossupressor, como o provido por este medicamento, correm maior risco de desenvolver linfomas não Hodgkin e outras malignidades, principalmente câncer de pele (melanoma e não melanoma), sarcoma (Kaposi e não Kaposi) e câncer de colo de útero in situ⁹.
7. Além disso, conforme descrito em revisão sistemática da literatura publicada em 2017, os agentes anti-TNF-alfa – classe terapêutica dos medicamentos disponibilizados pelo SUS (Infliximabe 10mg/mL, Adalimumabe 40mg e Certolizumabe), têm como um dos efeitos adversos mais importantes o risco aumentado de adquirir infecções, incluindo reativação de tuberculose^{10,11} - o Autor em tela apresenta histórico de tuberculose pulmonar (Evento1_Anexo3_pág. 1).
8. Insta mencionar que o pleito Ustequinumabe é um imunossupressor seletivo e pode ter o potencial de aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes. Além disso, alguns pacientes que receberam este medicamento em estudos clínicos desenvolveram malignidades cutâneas e não cutâneas; o ustequinumabe não foi estudado em pacientes com história de malignidade. Segundo a bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), deve-se ter cautela quando se considerar o uso de ustequinumabe em pacientes com história de malignidade ou continuar o tratamento em pacientes que desenvolverem uma malignidade⁷. Observa-se que consta no documento médico que o Autor possui um passado de câncer de pele e achado de neoplasia de intestino delgado (Evento1_Anexo3_pág. 1).

⁹ Bula do medicamento Azatioprina (FURP-Azatioprina) por Fundação para o Remédio Popular – FURP. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10990662015&pIdAnexo=3005887>. Acesso em: 14 mar. 2019.

¹⁰ LIAO, H., et al. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. International Journal of Rheumatic Diseases, v. 20, n. 2, p. 161-168, 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28160418>>. Acesso em: 14 mar. 2019.

¹¹ CARVALHO, A. T. P. Terapia biológica. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, v. 11, n. 4, 2012. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=352>. Acesso em: 14 mar. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

9. A literatura revela que há indícios de maior risco de infecções sérias com o uso de adalimumabe e infliximabe, quando comparado com ustequinumabe. Não foi observado risco aumentado de infecção com o uso de ustequinumabe e etanercepte¹².

10. Em estudo recente (2018) foi avaliado o uso dos medicamentos vedolizumabe e **ustequinumabe** para tratamento de doenças intestinais inflamatórias, como a **doença de Crohn**. Foi relatado que até o momento não está disponível avaliação que compare a resposta terapêutica entre ustequinumabe e medicamentos anti-TNF. Porém, foi observada resposta clínica significativa em estudos que avaliaram o **ustequinumabe**. Dados de segurança em longo prazo na doença de Crohn são limitados. Nos ensaios clínicos analisados, a taxa geral de incidência de tuberculose ativa foi baixa nos pacientes que utilizaram ustequinumabe, em relação aos pacientes tratados com medicamentos anti-TNF. Em comparação com placebo, não foi observado risco aumentado de ocorrência de câncer de pele não melanoma em pacientes tratados como **ustequinumabe**, assim como não houve preocupação em relação a outros tipos de câncer. Foi concluído neste estudo que **ustequinumabe** e vedolizumabe **parecem estar associados com menor risco de pacientes desenvolverem câncer e complicações infecciosas, em relação aos agentes anti-TNF**¹³.

11. Tendo em vista o exposto, conclui-se que as evidências científicas disponíveis em relação à segurança do pleito ustequinumabe ainda são escassas. No entanto, considerando a **gravidade e complexidade da situação clínica do Autor**, incluindo o relato médico no qual consta que *"...A faixa etária do paciente, um passado de câncer de pele e tuberculose pulmonar e o achado de neoplasia de intestino delgado contraindicam o tratamento com terapia biológica anti TNF (Infliximabe, Adalimumabe, Certolizumabe) (...) – pelo alto risco de complicações infecciosas e neoplásicas..."* (Evento1_Anexo3_pág. 1), **neste caso, o pleito Ustequinumabe configura uma nova opção terapêutica para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor**.

12. Elucida-se que no regime de tratamento da **Doença de Crohn**, a primeira dose de **Ustequinumabe** é administrada por via intravenosa. A primeira administração subcutânea de 90mg deve ocorrer na Semana 8 após a dose intravenosa. Depois disso, recomenda-se a administração a cada 12 semanas. Os pacientes que não apresentarem resposta adequada nas 8 semanas após a primeira dose subcutânea podem receber uma segunda dose subcutânea. Os pacientes que perderem a resposta na dosagem a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de dosagem a cada 8 semanas. Desta maneira, os pacientes podem receber posteriormente a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas, de acordo com o julgamento clínico. Deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico na Semana 16 ou 16 semanas após a mudança para a dose a cada 8 semanas⁷. Assim, destaca-se a importância de o Autor realizar avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que pode sofrer alterações.

¹² KALB, R. E., et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis. JAMA Dermatol., v. 151, n. 9, p. 961-969, 2015. Disponível em:

<<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2293165>>. Acesso em: 14 mar. 2019.

¹³ SHIM, H. H. A review of vedolizumab and ustekinumab for the treatment of inflammatory bowel diseases. JGH Open: An open access journal of gastroenterology and hepatology, v. 2, p. 223-234, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jgh3.12065>>. Acesso em: 14 mar. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

13. Por fim salienta-se que, embora no pedido da Defensoria Pública da União tenha sido solicitado o medicamento **Ustequinumabe** na apresentação **130mg** (Evento1_INIC1_pág. 4), no receituário médico acostado ao processo está previsto apenas esquema terapêutico para manutenção do tratamento: **Ustequinumabe 90mg** (solução para aplicação subcutânea).

É o parecer.

À 28ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF-RJ 8626
Mat.: 5516-0

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02