

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0646/2019

Rio de Janeiro, 10 de julho de 2019.

Processo nº 5041364-28.2019.4.02.5101, ajuizado por

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 45mg.

I - RELATÓRIO

Conforme documento médico em impresso do Hospital Federal da Lagoa (), não datado, emitido pelo dermatologista (CREMERJ Autora apresenta o diagnóstico de psoríase e artrite psoriásica desde 1995. Em 2001, apresentou quadro de abdômen agudo por perfuração intestinal, quando foi diagnosticada com doença de Crohn. De 2002 a 2005, manteve controle da doença de Crohn com uso de Azatioprina e Prednisona, mas sem obter resultados satisfatórios no controle da artrite e da psoríase com o uso do Metotrexato e Ciclosporina. Após os exames de triagem, iniciou em janeiro de 2006, tratamento com droga anti-TNF (Infliximabe). Foram ministradas 2 doses da droga, com excelente resposta, porém o esquema foi interrompido devido à reação durante infusão da 3ª dose (taquicardia, flushing e dispneia). Suspenso o Infliximabe, passou a fazer uso de medicamento tópico. Gradualmente a psoríase evoluiu para eritroermia e piora da artrite nas mãos e pés, o que motivou a introdução de novo medicamento biológico anti-TNF, o Etanercepte, usado por 2 meses (dezembro de 2006/janeiro/2007), com melhora total do quadro eritrodérmico e controle da artrite. Entretanto, a Autora apresentou tuberculose pulmonar, implicando na suspensão de Etanercepte. Durante o tratamento da tuberculose, foi tentada sem êxito fototerapia (UVB-NB), necessitando introduzir a Ciclosporina. Em dezembro de 2008, após 17 meses de uso de Ciclosporina, a Suplicante apresentava-se eritrodérmica. com dores articulares e com a autoestima baixa, fazendo novamente uso de anticorpo monoclonoal anti-TNF: Adalimumabe. Houve suspensão do referido medicamento devido a novo quadro de tuberculose pulmonar, contudo o mesmo foi reintroduzido em março de 2011. A Autora evoluiu com remissão da doença de Crohn e melhora lenta, porém progressiva, da psoríase. Em outubro de 2013, apresentou exacerbação das lesões cutâneas e diarreia quando foi introduzida a Azatioprina com pronta resposta da sintomatologia intestinal e da psoríase. Durante o período de janeiro de 2014 a junho de 2017, permaneceu sem lesões dermatológicas, em acompanhamento trimestral regular no ambulatório, em uso de Adalimumabe 40mg de 15 em 15 dias e Azatioprina 100mg por dia. Em maio de 2017, houve piora das lesões dermatológicas, emagrecimento, astenia, tosse e febre. Os exames confirmaram pela terceira vez tuberculose pulmonar, tendo sido suspenso novamente o Adalimumabe. A Autora melhorou do quadro pulmonar e permaneceu sem sintomas de psoríase ou artrite psoriásica até julho de 2018, quando apresentou novas lesões





dermatológicas e artralgias intensas e edema articular importante. O risco constante de tuberculose da Requerente, a necessidade de tratar artrite psoriásica, mantendo controlada a doença de Crohn e a psoríase, fez com que fosse indicado à Autora o medicamento Ustequinumabe, droga anti-IL-23m, que não tem demonstrado risco em relação à tuberculose e capaz de controlar a psoríase, artrite psoriásica e a doença de Crohn.

De acordo com formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento 1_ANEXO4_págs. 3 a 7), emitido em 20 de maio de 2019 pelo dermatologista a Autora é portadora de psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn. Foi indicado uso do medicamento Ustequinumabe (Stelara®), uma droga anti-IL 2 e IL-23 indicada e aprovada pela ANVISA para psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn, principalmente nos casos em que não está indicado o uso de drogas anti-TNF (risco de tuberculose). Na dose de 45mg (1 ampola) ou 90 mg (2 ampolas) nos casos mais graves ou para tratamento em pacientes obesos. Faz-se necessário a realização de exame clínico trimestral, exames laboratoriais de controle de rotina semestrais. O tratamento será necessário enquanto o medicamento conseguir controlar as doenças da Autora. É descrito que o medicamento deverá ser fornecido pelo SUS a partir de 2019, já tendo sido aprovado o PCDT que trata deste assunto, para psoríase, aquardada publicação em diário oficial. Foi entregue Laudo para Solicitação / Autorização de medicamentos de dispensação excepcional e estratégico (LME) para que a Autora possa entrar com pedido assim que for iniciada dispensação pelo SUS. A eficácia do tratamento padronizado pelo SUS foi boa inicialmente, mas ocorreu efeito adverso (tuberculose pulmonar, 3 episódios). Pela gravidade do caso a Autora utilizou estas drogas e já teve 3 episódios de tuberculose pulmonar, o que justifica a substituição de uma droga. Caso a Autora não seja submetida ao tratamento indicado poderá evoluir com incapacidade física pela artrite psoriática, incapacidade física e local pela psoríase e risco de cirurgia e óbito pela doença de Crohn, com risco de vida e agravamento do quadro clínico. O tratamento proposto configura uma urgência pela necessidade de manter o quadro clínico controlado. Foram mencionadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): L40.0 - psoríase vulgar; K50 - doença de Crohn (enterite regional); M07.3 - outras artropatias psoriáticas.

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 5.743, de 14 de março de 2019 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 4º, 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 fibroestenosante. 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 clínica 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 imunossupressores e objetiva a indução da remissão clínica, a melhora da qualidade de vida e, após, a manutenção da remissão. A abordagem cirúrgica é necessária para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento clínico¹.
- 2. A psoríase é uma doença da pele relativamente comum, crônica e não contagiosa. É cíclica, ou seja, apresenta sintomas que desaparecem e reaparecem periodicamente. Sua causa é desconhecida, mas se sabe que pode estar relacionada ao sistema imunológico, às interações com o meio ambiente e à suscetibilidade genética. Acredita-se que ela se desenvolve quando os linfócitos T (células responsáveis pela defesa do organismo) liberam substâncias inflamatórias e formadoras de vasos. Iniciam-se, então, respostas imunológicas que incluem dilatação dos vasos sanguíneos da pele e infiltração da pele com células de defesa chamadas neutrófilos, como as células da pele estão sendo atacadas, sua produção também aumenta, levando a uma rapidez do seu ciclo evolutivo, com



¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Subsecretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta SAS/SCTIE 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: 08 jul. 2019.



consequente grande produção de escamas devido à imaturidade das células. Esse ciclo faz com que ambas as células mortas não consigam ser eliminadas eficientemente, formando manchas espessas e escamosas na pele. Normalmente, essa cadeia só é quebrada com tratamento. É importante ressaltar: a doença não é contagiosa e o contato com pacientes não precisa ser evitado. É frequente a associação de psoríase e artrite psoriática, doenças cardiometabólicas, doenças gastrointestinais, diversos tipos de cânceres e distúrbios do humor. A patogênese das comorbidades em pacientes com psoríase permanece desconhecida. Entretanto, há hipóteses de que vias inflamatórias comuns, mediadores celulares e susceptibilidade genética estão implicados. Cada tipo e gravidade de psoríase podem responder melhor a um tipo diferente de tratamento (ou a uma combinação de terapias). O que funciona bem para uma pessoa não necessariamente funcionará para outra, dessa forma, o tratamento da psoríase é individualizado².

3. A artrite psoriásica (APs) é uma doença articular sistêmica e polimórfica de apresentação e curso clínico variáveis, associada a comorbidades importantes como diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia. Para o diagnóstico precoce da doença é necessário alto grau de suspeita clínica, sobretudo quando as manifestações cutâneas são sutis e pouco definidas. Doença erosiva progressiva pode ocorrer em até metade dos pacientes, associada a alterações anatômicas e funcionais em cerca de 20%, de modo que o prognóstico da APs permanece obscuro, especialmente se diagnóstico e tratamento forem tardios³.

DO PLEITO

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. Ustequinumabe subcutâneo 90mg/1mL está indicado para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias. O Ustequinumabe também é indicado no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta. A associada à administração de psoraleno (PUVA). O fármaco isolado ou em combinação com metotrexato, é indicado para reduzir os sinais e sintomas e melhorar a função física em adultos com artrite psoriásica ativa, incluindo aqueles tratados previamente com agentes anti-fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), quando a resposta ao tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD) não-biológicas foi inadequada⁴.

III - CONCLUSÃO

² Sociedade Brasileira de Dermatologia. Psoríase. Disponível em: .Acesso em: 08 jul. 2019.">https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/psoriase/18/>.Acesso em: 08 jul. 2019.

50042012000100010&script=sci_abstract&tlng=pt>.Acesso em: 08 jul. 2019.

Bula do medicamento Ustequinumabe (Stelara®) por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Disponível em:



Goldenstein,S.C. et. al. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. Rev. Bras. Reumatol. 2012, vol.52, n.1, pp.98-106. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2098242019&pldAnexo=11066400
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2098242019&pldAnexo=11066400
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2098242019&pldAnexo=11066400
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2098242019&pldAnexo=11066400
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pnuTransacao=2098242019&pldAnexo=11066400



- Informa-se que o medicamento pleiteado Ustequinumabe 45mg possui indicação clínica que consta em bula para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora (Evento 1_ANEXO4_págs. 3 a 7).
- 2. Destaca-se que o medicamento pleiteado **Ustequinumabe** <u>foi incorporado ao SUS</u> para a segunda etapa de tratamento após a falha da primeira etapa, segunda linha de tratamento da <u>psoríase</u>, conforme disposto na <u>Portaria SCTIE/MS</u> nº 53 de 30 de outubro de 2018⁵. Acrescenta-se que, de acordo com o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011⁶, <u>há um prazo de 180 dias</u>, a partir da data da publicação, para efetivar a oferta desse medicamento no <u>SUS</u>. Após consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS SIGTAP, na competência de 08/2019, constatou-se que o medicamento **Ustequinumabe** <u>ainda não integra</u> nenhuma lista oficial (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação através do SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.
- 3. Com relação aos medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento das enfermidades que acometem o Autor, cabem as seguintes considerações:
 - 3.1. Para o tratamento da Psoríase, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas² e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), dispensa, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios do referido Protocolo, bem como nos das Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS e nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 (e suas atualizações), que definem as regras de execução e financiamento do aludido Componente, os seguintes medicamentos: Acitretina 10mg (cápsula), Ciclosporina 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e 100mg/mL (solução oral) e Metotrexato 2,5mg (comprimido) e 25mg/mL (ampola);
 - 3.2. Para o tratamento da Artrite Psoriásica, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo do referido quadro clínico¹. Em virtude disso, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, por meio do CEAF disponibiliza os seguintes medicamentos: Leflunomida 20mg (comprimido), Ciclosporina 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e 100mg/mL (solução oral), Sulfassalazina 500mg (comprimido), Metotrexato 2,5mg (comprimido) e 25mg/mL (ampola); e os imunobiológicos, Adalimumabe 40mg (injetável), Etanercepte 25mg e 50mg (injetável), Infliximabe 10mg/ml (injetável) e Golimumabe 50mg (injetável).
- 4. Observa-se que para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram resposta inadequada aos medicamentos modificadores do curso da doença a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) decidiu, em

saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm. Acesso em: 08 jul. 2019.

P

⁵ Portaria SCTIE/MS n° 53, de 30 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de incorporar o ustequinumabe na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoriase.pdf. Acesso em: 08 jul. 2019.

Becreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no sistema único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde — SUS, e dá outras providências. Disponível em:



publicação anterior à incorporação do Ustequinumabe para o tratamento da Psoríase, por não incorporar o Ustequinumabe, conforme disposto na Portaria SCTIE/MS nº 06 de 24 de janeiro de 2018⁷. Foi observado que a decisão de não incorporar o medicamento foi devido a sua inferioridade de eficácia em relação a medicamentos anti-TNF já disponibilizados pelo SUS⁸.

- 5. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME), da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, verificou-se que a Autora <u>está cadastrada</u> no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para recebimento do medicamento <u>Adalimumabe 40mg</u> (injetável) e <u>Azatioprina 50mg</u> (comprimido), tendo efetuado a última retirada em 06 de setembro de 2017, no polo Riofarmes.
- 6. Considerando que o pleito **Ustequinumabe** está indicado em bula para tratamento da psoríase e já foi incorporado ao SUS para o tratamento de segunda etapa após a falha da primeira etapa de tratamento da psoríase e ainda que a Requerente apresenta resistência ao tratamento de primeira linha recomendado pelo Ministério da Saúde Metotrexato, contraindicações ao uso dos medicamentos disponibilizados pelo SUS Ciclosporina e imunobiológicos da classe anti-TNF devido ao risco constante de tuberculose pulmonar, cumpre informar que o uso do pleito Ustequinumabe 45mg, neste caso, representa uma alternativa terapêutica para o tratamento da Autora.
- 7. Cumpre ressaltar ainda que no tratamento da psoríase em placa e da artrite psoriásica a dose recomendada de Ustequinumabe é 45mg administrada nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Para pacientes que respondem inadequadamente a 45mg a cada 12 semanas, pode-se considerar a possibilidade de tratamento com 90mg a cada 12 semanas. Além disso, para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90mg a cada 12 semanas, uma dose de 90mg a cada 8 semanas pode ser considerada⁴. Assim, destaca-se a importância de a Requerente realizar avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que pode sofrer alterações.
- 8. Ressalta-se que, assim como os medicamentos imunobiológicos anti-TNF, o medicamento aqui pleiteado também deve ser usado com cautela em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa, devendo ser considerado tratamento antituberculose antes do início da terapia com Ustequinumabe nessas situações. Os pacientes que recebem Ustequinumabe devem ser monitorados rigorosamente para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento⁴.



⁷ Portaria SCTIE/MS nº 6, de 24 de janeiro de 2018. Torna pública a decisão de não incorporar o ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriasica ativa que apresentaram resposta inadequada aos medicamentos modificadores do curso da doença, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em: Portaria/2018/Portaria/2018/Portaria/2018/Portaria/2018/PortariasSCTIE-3a10_2018.pdf. Acesso em: 08 jul. 2019.

⁸ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 337 – Ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram resposta inadequada aos medicamentos modificadores do curso da doença. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ustequinumabe_ArtritePsoriasica.pdf. Acesso em: 08 jul. 2019.



9. Por fim, elucida-se que no momento, <u>nas listas oficiais</u> de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro, <u>não constam</u> alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento **Ustequinumabe 45mg**.

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.

LUCIANA MANHENTE DE CARVALHO SORIANO

> Médica CRM RJ 52.85062-4

ALINE ROCHA S. SILVA

Farmacêutica CRF-RJ 14.429 Mat. 5502-0

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

1892