



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0322/2021

Rio de Janeiro, 20 de abril de 2021.

Processo nº 5026558.17.2021.4.02.5101,
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 90mg/mL** (Stelara®).

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente parecer técnico foi considerado apenas o documento médico mais recente anexado ao processo (Evento 1_LAUDO6, pág. 1). O documento médico (Evento 1_LAUDO7, pág. 1), emitido em emitido em 01 de abril de 2020 foi considerado para detalhamento do quadro clínico do Autor.

2. De acordo com documento médico (Evento 1_LAUDO6, pág. 1) e (Evento 1_LAUDO7, pág. 1), emitidos em 31 de março de 2021 e 01 de abril de 2020, em impresso próprio, pelo médico o Autor, 71 anos, é portador de **doença de Crohn do intestino delgado** além de diversas comorbidades (**hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, cardiopata, policitemia vera**). Já fez uso de terapia biológica com Infiximabe (Remicade®), Vedolizumabe (Entyvio®), sem apresentar resposta adequada. Como mantinha dor e desconforto abdominal e calprotectina fecal elevada (CDAI 250), necessitou trocar o Vedolizumabe (Entyvio®) pelo medicamento **Ustequinumabe** (Stelara®) em 01 de abril de 2020 que mostrou melhor controlar a **doença de Crohn**. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **K50.0 - Doença de Crohn do intestino delgado**.

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 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.



3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente 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 execução e financiamento 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 Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
7. 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 fibroestenossante. 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. A DC clínica ou cirurgicamente incurável, e sua história natural é marcada por ativações e remissões. A diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita com base no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB). O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores, e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso. O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento¹.

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: 19 abr. 2021.



2. A avaliação da atividade de doença pode ser realizada utilizando-se o Índice denominado IADC ou **CDAI - Crohn's Disease Activity Index – CDAI**. Este índice utiliza dados clínicos referentes aos últimos sete dias anteriores à consulta, peso e hematócrito e seu resultado será o somatório de oito componentes, sendo que estes têm um valor de entrada que será multiplicado por um fator de “peso”, dando o resultado final para cada componente. A soma total dos valores obtidos para cada parâmetro classificará a doença em: remissão (até 150 pontos); atividade leve (151-219 pontos); atividade moderada (220-450 pontos) e atividade grave (>450 pontos)².

DO PLEITO

1. O **Ustequinumabe (Stelara®)** é um anticorpo monoclonal IgG1_{kappa} que se liga com especificidade à subunidade compartilhada proteica p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. Dentre suas indicações consta 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 terapias³.

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autor portador de **doença de Crohn do intestino delgado**. Já fez uso de terapia biológica com Infliximabe (Remicade®), Vedolizumabe (Entyvio®), sem apresentar resposta adequada. Como mantinha dor e desconforto abdominal e calprotectina fecal elevada (**CDAI 250**), necessitou trocar o Vedolizumabe (Entyvio®) pelo medicamento **Ustequinumabe (Stelara®)** em 01 de abril de 2020 que mostrou melhor controlar a **doença de Crohn** (Evento 1_LAUDO6, pág. 1) e (Evento 1_LAUDO7, pág. 1).

2. Diante o exposto, informa-se que o medicamento pleiteado **Ustequinumabe 90mg/mL (Stelara®)** está indicado em bula³ para o tratamento do quadro clínico que acomete Autor – **doença de Crohn**, conforme relato médico (Evento 1_LAUDO6, pág. 1) e (Evento 1_LAUDO7, pág. 1).

3. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Ustequinumabe 90mg/mL (Stelara®)** até o momento não foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)⁴ para o tratamento do quadro clínico do Autor - **doença de Crohn**.

²INTERNATIONAL JOURNAL OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. Diretrizes de Doença de Crohn. Int J Inflamm Bowel Dis, Volume 4, Number 1, January – April 2018. Disponível em: < https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2019/10/L2_REVISTA-INTERNATIONAL-JOURNAL_VOL4-N1_PORTUGU%C3%8AS_16-08-2019-1.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2021.

³Bula do medicamento Ustequinumabe (Stelara®) por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Stelara>>. Acesso em: 19 abr. 2021.

⁴Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 19 abr. 2021.



4. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado insta mencionar que: **Ustekinumabe 90mg** foi incorporado pelo SUS para o tratamento da Psoríase (conforme previsto em **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**⁵). Porém, tal doença *doença difere do quadro clínico do Autor que apresenta Doença de Crohn do intestino delgado - CID-10: K50.0*).

5. Acrescenta-se que 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).

6. De acordo com o protocolo supracitado, em pacientes em uso de anti-TNF para manutenção, a terapia deve ser utilizada até a falha e seu uso reavaliado a cada 12 meses. Pode-se manter o uso de azatioprina após a suspensão dos anti-TNF. A terapia com anti-TNF pode ser mantida se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo ser a continuidade do tratamento reavaliada a cada 12 meses. **Pacientes em tratamento de manutenção que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF**. Após 12 meses de tratamento com anti-TNF, pacientes que apresentarem remissão clínica e endoscópica (cicatrização da mucosa/ausência de ulcerações) podem ter o anti-TNF suspenso e passar para o tratamento de manutenção com azatioprina¹.

7. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES/RJ, verificou-se que o Autor **esteve cadastrado** no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para a retirada dos medicamentos Azatioprina 50mg (comprimido) e Infliximabe 10mg/mL (injetável), tendo efetuado a última retirada apenas do segundo medicamento em 15 de fevereiro de 2017, no Polo RioFarmes.

8. Neste sentido, resgata-se ainda o relato médico (Evento 1_LAUDO6, pág. 1) e (Evento 1_LAUDO7, pág. 1) de que o Autor “...*Já fez uso de terapia biológica com Infliximabe (Remicade®), Vedolizumabe (Entyvio®), sem apresentar resposta adequada*”. Contudo, não foi mencionado se já foram esgotadas as opções terapêuticas fornecidas pelo SUS. Assim sugere-se o médico assistente que avalie a possibilidade de utilização dos demais medicamentos (ainda não utilizados) preconizados pelo Ministério da Saúde no tratamento do Autor ou, em novo laudo, esclareça os motivos específicos da sua contraindicação.

9. Dessa forma, sendo autorizado o uso de algum dos medicamentos padronizados, estando o Autor dentro dos critérios para dispensação do mesmo, e ainda cumprindo o disposto nas Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS e nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que

⁵BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 10, de 06 de setembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Portaria_SAES_SCTIE_10_2019.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2021.



estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS, o mesmo **deverá atualizar o cadastro no CEAF**, através do comparecimento ao **RioFarmes Praça XI - Rua Júlio do Carmo 175, Cidade Nova, Rio de Janeiro/RJ**, munido da seguinte documentação: Original e Cópia de Documento de Identidade ou da Certidão de Nascimento, Cópia do CPF, Cópia do Cartão Nacional de Saúde/SUS, Cópia do comprovante de residência, Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), em 1 via, emitido há menos de 60 dias, Receita Médica em 2 vias, com a prescrição do medicamento feita pelo nome genérico do princípio ativo, emitida há menos de 60 dias. *Observar que o laudo médico será substituído pelo Laudo de Solicitação que deverá conter a descrição do quadro clínico do paciente, menção expressa do diagnóstico, tendo como referência os critérios de inclusão previstos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT do Ministério da Saúde, nível de gravidade, relato de tratamentos anteriores (medicamentos e período de tratamento), emitido há menos de 60 dias e exames laboratoriais e de imagem previstos nos critérios de inclusão do PCDT.*

10. Insta acrescentar, que o tratamento da Doença de Crohn é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. No tratamento de indução de remissão da DC com atividade inflamatória intestinal leve a moderada pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico. Considerando-se pacientes com e sem história de uso de anticorpos monoclonais, uma comparação indireta revelou que o Adalimumabe é superior ao Certolizumabe pegol para a indução de remissão. Porém, avaliação de eficácia por simulações de Monte Carlo detectou que o Infliximabe é provavelmente superior ao Adalimumabe e ao Certolizumabe pegol para indução de remissão e de resposta clínica¹.

11. Segundo estudos, agentes biológicos que tem como alvo a via IL-12/23, como o Ustequinumabe, podem ser utilizados no manejo da Doença de Crohn refratária⁶. Induzindo resposta e remissão em pacientes com **doença de Crohn moderada a grave, refratária a antagonistas do TNF, ou terapia convencional**. Entre os pacientes que tiveram uma resposta à indução intravenosa, o Ustequinumabe subcutâneo administrado na dose de 90mg a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas foi mais eficaz do que o placebo para manter a remissão⁷.

12. Ainda em estudo prospectivo aberto, não controlado, para avaliar a eficácia do Ustequinumabe na resposta clínica, remissão clínica e bioquímica de pacientes com Doença de Crohn moderada/grave, que tiveram falha à terapia anti-TNF, realizado de novembro de 2017 a maio de 2018, pacientes foram avaliados na indução e até 24 semanas do tratamento. As seguintes variáveis foram analisadas: resposta e remissão clínica (avaliado pelo índice de Harvey Bradshaw), queda dos níveis fecais de calprotectina e dos níveis séricos proteína C reativa. Onde

⁶SIMON E.G., GHOSH S., IACUCCI M., et al, Ustekinumabe for the treatment of Crohn's disease: can it find its niche? Therapeutic Advances in Gastroenterology, v. 9, n. 1, p. 26-36, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699281/>>. Acesso em: 19 abr. 2021.

⁷MACDONALD J. K., NGUYEN T. M., KHANNA R., TIMMER A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007572.pub3/full>>. Acesso em: 19 abr. 2021.



Ustequinumabe associou-se à melhora clínica e bioquímica em pacientes com doença de Crohn refratária à terapia anti-TNF⁸.

13. No que concerne ao valor do pleito **Ustequinumabe 90mg/mL** (Stelara[®]), no Brasil para um medicamento ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)⁹.

14. De acordo com publicação da CMED¹⁰, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

15. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, o **Ustequinumabe 90mg/mL** (Stelara[®]) SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 28431,73 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 22745,38, para o ICMS 20%¹¹.

É o parecer.

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

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

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

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

⁸PARRA, R.P. et al. Ustequinumabe no tratamento da Doença de Crohn moderada a grave refratária ao tratamento anti- TNF. j coloproctol (rio j). 2018;38(s 1):1–113. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2237936318301485?via%3Dihub>>. Acesso em: 19 abr. 2021.

⁹BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmcd/apresentacao>>. Acesso em: 19 abr. 2021.

¹⁰BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 19 abr. 2021.

¹¹BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_04_v1.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2021.