



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0521/2022

Rio de Janeiro, 07 de junho de 2022.

Processo nº 5002187-31.2022.4.02.5108,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **2ª Vara Federal** de São Pedro da Aldeia, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Ustequinumabe 130mg** e **Ustequinumabe 90mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com laudos médicos (Evento 1_LAUDO7, pág. 1) e (Evento 1_LAUDO8, pág. 1), emitidos em 18 de abril de 2022 e 01 de novembro de 2021, pela gastroenterologista em impresso próprio, o Autor, 44 anos, com **doença de Crohn** (diagnóstico em 2008) de **intestino delgado estenosante** e em atividade inflamatória, em uso de Azatioprina 150mg/dia desde 2016 e fez uso de Adalimumabe nos anos de 2016, 2017 e 2018, inicialmente com boa melhora clínica e laboratorial, porém, mantendo estenoses e atividade inflamatória em intestino delgado. Em 2018 devido a sinais de atividade de doença foi optado por trocar para Infliximabe 5mg/kg (iniciado em 08/11/2018) associado a Azatioprina 150mg/dia, porém após 6 meses de uso ainda manteve quadro de dor abdominal de intensidade moderada a acentuada e aumento de PCR, sendo otimizado a dose do Infliximabe para 10mg/kg. No momento retornaram os sintomas, com piora progressiva da dor abdominal, exames laboratoriais com hipoalbuminemia, aumento de PCR e RNm de abdome e pelve (18/10/21) com presença de estenoses crônica e alças de delgado com sinais de atividade inflamatória aguda. Calprotectina fecal 25/10/2021: 827. Classificação **CDAI: 321**. Devido a perda da resposta ao tratamento atual, foi decidido por trocar a terapia por **Ustequinumabe** - dose indução intravenosa 130mg (3 frascos) e manutenção 90mg subcutâneo, realizar 8 semanas após dose de infusão e manter a cada 8 semanas. Foi citada as 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 Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. 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).
6. 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.
7. 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.
8. No tocante ao Município de Arraial do Cabo, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME – Arraial do Cabo, disponível no Diário Oficial do Município: <https://www.arraial.rj.gov.br/uploads/diario_202209101755ec4938a4a8cc5d4ef18c651d63eaab5c.pdf>.

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. 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.

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** 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. O Autor, 44 anos, com **doença de Crohn** (diagnóstico em 2008) em atividade inflamatória, faz uso de Azatioprina 150mg/dia desde 2016 e fez uso de Adalimumabe nos anos de 2016, 2017 e 2018. Em 2018 devido a sinais de atividade de doença foi optado por trocar para Infliximabe associado a Azatioprina 150mg/dia, porém após 6 meses de uso ainda manteve quadro de dor abdominal de intensidade moderada a acentuada e aumento de PCR, sendo otimizado a dose do Infliximabe para 10mg/kg. No momento retornaram os sintomas. Classificação **CDAI: 321**. Devido a perda da resposta ao tratamento atual, foi decidido por trocar a terapia por **Ustequinumabe** - dose indução intravenosa 130mg (3 frascos) e manutenção 90mg subcutâneo, realizar 8 semanas após dose de infusão e manter a cada 8 semanas.

2. Diante o exposto, informa-se que o medicamento pleiteado **Ustequinumabe 130mg** e **Ustequinumabe 90mg está indicado em bula**³ para o tratamento do quadro clínico apresentado pelo Autor – **doença de Crohn**, conforme relato médico. No entanto, na apresentação pleiteada não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado)_para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Arraial do Cabo e do Estado do Rio de Janeiro.

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: 07 jun. 2022.

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: 07 jun. 2022.

³Bula do medicamento Ustequinumabe (Stelara[®]) por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Stelara>>. Acesso em: 07 jun. 2022.



3. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Ustequinumabe** 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**.

4. Acrescenta-se que para o tratamento da **Doença de Crohn (DC)**, 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 (PCDT) para o manejo da referida doença. 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). Para o tratamento medicamentoso, 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 pegol₂₀₀mg/mL (injetável), Azatioprina 50mg (comprimido) e Metotrexato 25mg/mL (solução injetável).

- Tal PCDT preconiza que para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após 6 semanas, a azatioprina mais alopurinol, a metotrexato ou com contraindicação ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) ou certolizumabepegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4). **Essa terapia, porém, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 doses**, resposta esta definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB (4) ou poderá ser continuada (5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas ou 400 mg de certolizumabe pegol a cada 4 semanas) se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação, ou por achados endoscópicos, devendo a continuidade do tratamento ser reavaliada a cada 12 meses.

5. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES/RJ, verificou-se que o Autor **está cadastrado** no CEAF para o recebimento dos medicamentos Adalimumabe 40mg, Infliximabe 10mg/mL e Azatioprina 50mg (comprimido), tendo efetuado retirada apenas do último medicamento em 12 de maio de 2022, no Polo Cabo Frio.

6. 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 refratária⁵. 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

⁴Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Tecnologias Demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 07 jun. 2022.

⁵SIMON 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: 07 jun. 2021.



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 remissão⁶.

7. Um estudo prospectivo aberto, realizado 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. Ustequinumabe associou-se à melhora clínica e bioquímica em pacientes com doença de Crohn refratária à terapia anti-TNF⁷.

8. Em caráter informativo, ressalta-se que, conforme observado em consulta ao sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), encontram-se em atualização o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Crohn, em atualização ao PCDT em vigor⁸.

9. No que concerne ao valor dos pleitos, 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.

10. 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.

11. 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 1ML** possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 31527,94 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 25222,35, para o ICMS 20%; **Ustequinumabe 130mg/26mL (Stelara®) SOL INJ INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26ML**

⁶MACDONALD 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: 07 jun. 2022.

⁷PARRA, 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: 07 jun. 2022.

⁸BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>>. Acesso em: 07 jun. 2022.

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: 07 jun. 2022.

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_CONFORTIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 07 jun. 2022.



possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 45540,39 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 36432,31, para o ICMS 20%¹¹.

É o parecer.

A 2ª Vara Federal de São Pedro da Aldeia, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS	MARCELA MACHADO DURA O	FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Farmacêutica	Assistente de Coordenação	Assessor-chefe
CRF-RJ 14680	CRF-RJ 11517	CRF-RJ 10.277
ID. 4459192-6	ID. 4.216.255-6	ID. 436.475-02

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_2022_06_v1.pdf/view>. Acesso em: 07 jun. 2022.