



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1374/2023

Rio de Janeiro, 03 de outubro de 2023.

Processo nº 5100629.19.2023.4.02.5101,
ajuizado por

representada por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **23ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Ustequinumabe 130mg/26mL** e **Ustequinumabe 45mg/0,5mL**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos do Hospital Federal dos Servidores do Estado, formulário médico da Defensoria Pública da União e formulário médico da Câmara de Resolução de Litígios de Saúde (Evento 1_OUT2, páginas 14 a 26), emitidos em 12 de setembro, 24 de julho e 27 de junho de 2023, pela médica , a Autora, 17 anos, portadora de **doença de Crohn fistulizante acometendo o íleo e cólon**, com evolução complicada por internações anteriores devido a desnutrição e doença perianal. Evoluindo com dificuldade em manter a resposta aos medicamentos Infliximabe e Adalimumabe. Atualmente pesa 28,7Kg, altura 1,46m e ICM de 13,4, apresentando perda ponderal, diarreia e astenia. Já fez uso de Infliximabe, tornando-se refratária. A seguir foi prescrito Adalimumabe com boa resposta, tornando-se refratária nos últimos meses. Após otimizar a dose iniciou quadro sugestivo de reação alérgica no local da aplicação, seguido de evacuação diarreica e evoluindo para reativação da doença. Não pode usar Certolizumabe pelo baixo peso e massa muscular do paciente.

2. Atualmente em uso de Prednisona, Azatioprina e dieta suplementada com Modulem®, necessitando fazer uso de outro imunobiológico para remissão da doença. Por apresentar refratariedade aos imunobiológicos inibidores de TNF alfa, optou-se por iniciar Ustequinumabe. Foram mencionadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **K50.8 – Outra forma de doença de Crohn, K50.1 – Doença de Crohn do intestino grosso e K50.0 - Doença de Crohn do intestino delgado** e prescrito **Ustequinumabe 130mg/26mL - dose de indução** – diluir 2 frascos (260mg) em 250mL de soro fisiológico a 0,9% e difundir via em 2 horas. **Ustequinumabe 45mg/0,5mL - dose de manutenção** (início após 8 semanas da dose de indução) - aplicar via subcutânea 45mg a cada 8 semanas, uso contínuo.

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 Previner 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. A Resolução SMS 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 desconhecida, caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo (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. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento¹.

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº14, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf>. Acesso em: 03 out. 2023.



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 terapias².

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se a Autora, 17 anos, portadora de doença de Crohn fistulizante. Já fez uso de Infliximabe, tornando-se refratária. A seguir foi prescrito Adalimumabe com boa resposta, tornando-se refratária nos últimos meses. Não pode usar Certolizumabe devido ao baixo peso e massa muscular. Atualmente em uso de Prednisona, Azatioprina e dieta suplementada com Modulem®, necessitando fazer uso de outro imunobiológico Ustequinumabe para remissão da doença.

2. Informa-se que o medicamento Ustequinumabe de acordo com bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), possui indicação para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora - doença de Crohn, conforme relato médico (Evento 1_OUT2, páginas 15 a 26).

3. Convém ressaltar que está previsto na bula² do medicamento **Ustequinumabe na apresentação 130mg/26mL**, sua utilização para adulto. Nenhum estudo foi realizado em pacientes pediátricos com doença de Crohn ou colite ulcerativa². Destaca-se que a Autora nasceu em 01/02/2006 (Evento 1_OUT2, páginas 1 e 2) e, portanto, apresenta **17 anos**.

4. Assim, considerando que a bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária não abrange a faixa etária da Autora e considerando que dados de eficácia e segurança para diversos medicamentos utilizados em crianças são escassos³, neste caso, a indicação, é para uso *off-label*.

5. O uso *off-label* do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula. Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação isso não implica que esta seja a única possível, e que o medicamento só possa ser usado para ela. Outras indicações podem estar sendo, ou vir a ser estudadas, as quais, submetidas à Anvisa quando terminados os estudos, poderão vir ser aprovadas e passar a constar da bula. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por exemplo, ampliar o uso do medicamento para outra faixa etária, para uma fase diferente da mesma doença para a qual a indicação foi aprovada, ou para uma outra doença, assim como o uso pode se tornar mais restrito do que inicialmente se aprovou⁴.

6. Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013⁵. Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento Ustequinumabe no tratamento da doença de Crohn em pacientes pediátricos.

²Bula do medicamento Ustequinumabe (Stelara®) por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Stelara>>. Acesso em: 03 out. 2023.

³JOSEPH, P. D.; CRAIG, J. C.; CALDWELL, P. H. Y. Clinical trials in children. Br J Clin Pharmacol, v. 79, n. 3, p. 357-369, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345947/>>. Acesso em: 03 out. 2023.

⁴Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. *Uso off label: erro ou necessidade?* Informes Técnicos Institucionais. Rev. Saúde Pública 46 (2). Abr. 2012. Disponível em: <[https://www.scielo.br/j/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmnGR/?lang=pt#:~:text=Ainda%20sem%20tradu%C3%A7%C3%A3o%20oficial%20para,de%20Vigil%C3%A2ncia%20Sanit%C3%A1ria%20\(Anvisa\)](https://www.scielo.br/j/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmnGR/?lang=pt#:~:text=Ainda%20sem%20tradu%C3%A7%C3%A3o%20oficial%20para,de%20Vigil%C3%A2ncia%20Sanit%C3%A1ria%20(Anvisa)>)>. Acesso em: 03 out. 2023.

⁵BRASIL. Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

7. Informa-se que, a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022⁶, autoriza o uso off-label de medicamento em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Conitec, demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

8. Em um estudo de coorte multicêntrico, realizado em 2019, mostra que o ustequinumabe é eficaz no tratamento de adultos com doença de Crohn moderada a grave. O ustequinumabe subcutâneo deve ser considerado uma opção terapêutica viável para pacientes pediátricos refratários a outros agentes biológicos. Ensaio prospectivos randomizados são necessários⁷.

9. No que tange à disponibilização, embora o pleito **Ustequinumabe** tenha sido padronizado pela Secretaria de Estado do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o seu fornecimento **não está autorizado** para o quadro clínico da Autora – **K50.8 – Outra forma de doença de Crohn, K50.1 – Doença de Crohn do intestino grosso e K50.0 - Doença de Crohn do intestino delgado, inviabilizando o seu recebimento por via administrativa**. Sendo disponibilizado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF somente para os CIDs: L40.0, L40.1, L40.4 e L40.8.

10. Em continuidade, informa-se que o Ustequinumabe atualmente encontra-se em análise pela da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)⁸ para o tratamento de pacientes com Doença Crohn ativa moderada-grave, após falha ao tratamento com uso de antiTNF ou pacientes contraindicados ao uso de anti-TNF.

11. Para o tratamento da **doença de Crohn** o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença¹ (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS Nº 14, de 28 de novembro de 2017). Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão do PCDT supracitado, os seguintes fármacos:

- *Aminossalicilatos e imunossupressores*: Metotrexato 25mg/mL (injetável); Azatioprina 50mg (comprimido); Mesalazina 400mg e 500mg (comprimido) e Sulfassalazina 500mg (comprimido);
- *Biológicos anti-TNF-alfa*: Adalimumabe 40mg (injetável); Certolizumabe pegol 200mg/mL (injetável) e Infliximabe 10mg/mL (injetável).

12. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) verificou-se que a Autora está cadastrada no CEAF para recebimento dos medicamentos Infliximabe 10mg/mL (injetável), Azatioprina 50mg (comprimido) e Adalimumabe 40mg/mL (injetável), tendo efetuado a última retirada, dos dois últimos medicamentos em 18 de setembro de 2023.

13. Cabe ainda resgatar o relato médico, que a Autora “...Atualmente pesa 28,7Kg, altura 1,46m e ICM de 13,4, apresentando perda ponderal, diarreia e astenia. Já fez uso de Infliximabe, tornando-se refratária. A seguir foi prescrito Adalimumabe com boa resposta,

6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm>. Acesso em: 03 out. 2023.

⁶DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.313-de-21-de-marco-de-2022-387356896>> Acesso em: 03 out. 2023.

⁷ Chavannes M, Martínez-Vinson C, Hart L, Kaniki N, Chao CY, Lawrence S, Jacobson K, Hugot JP, Viala J, Deslandres C, Jantchou P, Seidman EG. Management of Paediatric Patients With Medically Refractory Crohn's Disease Using Ustekinumab: A Multi-Centred Cohort Study. J Crohns Colitis. 2019 Apr 26;13(5):578-584. doi: 10.1093/ecco-jcc/jyy206. PMID: 30541021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/13/5/578/5240165>?Accesso em: 03 out. 2023.

⁸Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em:

<<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>>. Acesso em: 03 out. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

tornando-se refratária nos últimos meses. Após otimizar a dose iniciou quadro sugestivo de reação alérgica no local da aplicação, seguido de evacuação diarreica e evoluindo para reativação da doença. Não pode usar Certolizumabe por causa do baixo peso”.

14. Diante ao exposto, os demais medicamentos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento da doença de Crohn não configuram alternativas para o caso em tela, tendo em vista que a requerente já utilizou o esquema terapêutico mais eficaz para a remissão de sintomas.

15. 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), encontra-se em atualização o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença de Crohn, frente ao PCDT em vigor⁹.

16. No que concerne ao valor do medicamento pleiteado, 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)¹⁰.

17. De acordo com publicação da CMED¹¹, 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.

18. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, o **Ustequinumabe 130mg/26mL** (Stelara[®]) solução injetável com 1 frasco ampola possui preço de fábrica R\$ 48.090,65 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 37.736,73; e **Ustequinumabe 45mg/0,5mL** (Stelara[®]) solução injetável com 1 seringa possui preço de fábrica R\$ 16.646,79 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 13.062,74, para o ICMS de 20%⁶.

É o parecer.

À 23ª 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
ID. 4459192-6

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁹BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde. Disponível em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>>. Acesso em: 03 out. 2023.

¹⁰BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>>. Acesso em: 03 out. 2023.

¹¹BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/pdf_conformidade_gov_20230912_083151803.pdf>. Acesso em: 03 out. 2023.