



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 705/2021

Vitória, 30 de junho de 2021

Processo Nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa a atender a solicitação de informações técnicas da Vara Federal de Linhares – sobre o medicamento: **Ustequinumabe (Stelara®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e laudos médicos remetidos a este Núcleo, trata-se de paciente portadora de Doença de Crohn desde 2016 evoluindo com piora clínica e refratariedade com tratamento inicial (mesalazina, prednisona e metotrexate) até descompensação clínica e internação em outubro com quadro de oclusão intestinal. Submetida a 2 procedimentos cirúrgicos (cirurgia ileocectomia em 2016), o primeiro para liberação de aderências e segundo para ressecção íleo-colônica. Iniciou uso de biológicos em novembro com controle de doença fistulizante. Apresentou hepatite autoimune responsivo a azatioprina. Permaneceu uso de Humira e Azatioprina com período de remissão prolongado. Em 15/04/2021 consta piora de cólicas intestinais e evacuando 4x/dia, preparação para troca de medicação para Stelara®. Consta uso prévio de mesalazina, metotrexato, prednisona, azatioprina e adalimumabe.
2. Consta prescrição do medicamento Ustequinumabe (Stelara®) 130 mg-48 kg e Ustequinumabe (Stelara) subcutâneo 90 mg.
3. Consta documento da SESA emitido em 08/06/2021 com informação de que, considerando que o Ustequinumabe não é disponibilizado pelo MS, que o tratamento da paciente não efetuou todas as possibilidades disponíveis no SUS (otimização com o



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

próprio adalimumabe, ou uso de outros biológicos disponíveis no sistema de saúde do MS, a solicitação não se encaixa nos critérios de solicitação não padrão.

4. Consta laudo de colonoscopia, histopatológico e enterorressonância magnética do abdome superior e pelve com informação de sinais de ressecção do cólon direito e parcial ileal e que questiona-se discreta estenose e espessamento parietal junto a anastomose íleo-cólica.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. **O Ministério da Saúde dispõe de novo Protocolo Clínico específico para o tratamento da Doença de Crohn, através da PORTARIA CONJUNTA Nº 14, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017.**

DA PATOLOGIA

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 fibro estenosante. 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.
2. A prevalência e a incidência em países desenvolvidos situam-se em torno de 5:100.000 e 50:100.000 respectivamente. Uma estimativa da prevalência na cidade de São Paulo



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

encontrou uma prevalência de 14,8 casos por 100.000 habitantes.

3. A DC inicia mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar qualquer faixa etária. Os sintomas e tratamentos dependem do doente, mas é comum haver dor abdominal, diarreia, perda de peso e febre. A DC não é curável clínica ou cirurgicamente e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. No entanto os tratamentos permitem alívio dos sintomas e melhoria de qualidade de vida.
4. O diagnóstico da DC é difícil devido à diversidade de manifestações clínicas e à semelhança com outras patologias. É baseado em uma combinação de achados clínicos, endoscópicos, radiológicos e laboratoriais, seguidos de exame clínico e suspeita da região acometida. Para 38% dos pacientes que apresentam DC, o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo da doença é de, aproximadamente, 1 ano.
5. A diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita com base no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB), que é mais simples e mantém uma boa correlação com o Índice de Atividade da DC, correlação de Pearson = 0,93 (P = 0,001)⁴, padrão-ouro para a caracterização dos estágios da doença.
6. Um paciente é considerado em remissão sintomática quando está sem sintomas (IHB igual ou abaixo de 4) e sem uso de corticosteroide. Pacientes que necessitam de corticosteroide para permanecer assintomáticos são classificados como corticodependentes, não sendo considerados em remissão, devido ao risco de toxicidade do tratamento prolongado. Pacientes com doença leve a moderada (IHB igual a 5, 6 ou 7) costumam ser atendidos ambulatorialmente, toleram bem a alimentação, estão bem hidratados, não apresentam perda de peso superior a 10%, sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal.
7. Pacientes com doença moderada a grave (IHB igual ou acima de 8) usualmente estão com o estado geral bastante comprometido e têm seus sintomas acompanhados de um ou mais dos seguintes: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

diarreia frequente (3 a 4 evacuações ou mais por dia). Pacientes com manifestações acentuadas/fulminantes usualmente tem IHB maior do que 8, tiveram insucesso com o tratamento ambulatorial ou apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais, sinais de caquexia, sinais de irritação peritoneal ou com abscessos intra-abdominais. Resposta clínica significativa (redução no IADC igual ou superior a 100 pontos) equivale a uma redução de 3 pontos ou mais na escala IHB, com uma margem de erro de 16%, usualmente em favor de uma maior sensibilidade no diagnóstico de resposta clínica ao utilizar-se o IHB.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. 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 tratamento.
2. A abordagem clínica é feita com aminossalicilatos (Azatioprina), corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores (Infliximabe e Adalimumabe) 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 clínico (casos mais graves).
3. Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossuppressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais.
4. No momento, não há evidência para a indicação de ácidos graxos ômega 3 ou probióticos. Também não há evidências atuais para a indicação de talidomida ou terapia tuberculostática objetivando o controle da DC. Não existem estudos controlados com ciclosporina para pacientes com DC, embora, devido à gravidade do quadro, baseados em estudos não controlados, alguns autores recomendem o uso de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

ciclosporina. As pesquisas com terapia isolada com antibióticos para o controle da atividade inflamatória são pequenas e não têm mostrado resultados conclusivos. Além disso, a toxicidade com o uso prolongado, como neuropatia periférica com metronidazol, bem como o potencial de indução de resistência antimicrobiana, têm sugerido que antimicrobianos isoladamente não devam ser utilizados para o tratamento da DC, a despeito do uso clínico corrente. Devem ser indicados quando há suspeita de complicação infecciosa, como abscessos, e para o tratamento de fístulas.

5. Algumas pessoas sofrem de intolerância alimentar, muitas vezes à lactose, comida picante, chocolate, álcool, café, leguminosas e especiarias; assim, o regime alimentar deve ser individualizado. Através de Dietoterapia, pretende-se manter ou aumentar o peso através dos hidratos de carbono de absorção rápida, mas também de gorduras numa quantidade bem tolerada.

DO PLEITO

1. **Ustequinumabe (Stelara®)**: Segundo a bula disponível na ANVISA, é 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 médicas para tais terapias.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Em relação ao tratamento da **Doença de Crohn**, vale reforçar que o mesmo é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações.
2. O medicamento **Ustequinumabe (Stelara®)** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

da Saúde.

3. Entretanto, estão padronizados no **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn** do Ministério da Saúde sob a responsabilidade de fornecimento da rede Municipal de Saúde, Componente Básico da Assistência Farmacêutica, por meio das Unidades Básicas de Saúde, os medicamentos: **Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg, Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg, Metilprednisolona: solução injetável 500 mg, Metronidazol: comprimido de 250 e 400 mg, Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg, Alopurinol: comprimidos de 100 e 300 mg.** E sob a responsabilidade da Secretaria Estadual de Saúde, Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, por meio das Farmácias Cidadãs Estaduais, os medicamentos: **Sulfassalazina: comprimido de 500 mg, Mesalazina: comprimido de 400, 500 e 800 mg, Azatioprina: comprimido de 50 mg, Metotrexato: solução injetável de 50 e 500 mg, Ciclosporina: cápsula de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/ml (frasco com 50 ml), Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg, Adalimumabe: seringas pré-preenchidas com 40 mg e Certolizumabe pegol: seringa pré-preenchida com 200 mg.**
4. De acordo com o referido Protocolo (baseado em evidências científicas robustas, atuais e de qualidade), para pacientes com DC com atividade inflamatória intestinal **moderada a grave** e com IHB (Índice de Harvey-Bradshaw) igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa, após 6 semanas, a corticosteroides (vários padronizados), azatioprina e metotrexato, ou com contraindicação ou intolerância a corticosteroides e imunossupressores, pode ser considerada a terapia de indução com os anticorpos monoclonais antifator de necrose tumoral (anti-TNF) infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6) ou adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2).
5. De acordo com um estudo de revisão realizado pela Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- Patologia e Colégio Brasileiro e Radiologia, a terapia biológica com infliximabe (é um anti-TNF assim como o Adalimumabe e Vedolizumabe) é aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) americano para a indução e manutenção da remissão, em pacientes com doença de Crohn, com atividade moderada ou grave, que tenham tido resposta inadequada ao tratamento convencional (Grau de recomendação e força de evidência = A).
6. A terapia anti-TNF deve ser suspensa se não houver resposta após duas doses, definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB.
 7. Além de falha terapêutica, o principal motivo para a descontinuidade do tratamento é a ocorrência de eventos adversos, entre os quais os infecciosos são os mais preocupantes, seja pela relativa frequência, seja pela gravidade. O aumento da incidência de tuberculose (TB) nos usuários de anti-TNF é uma preocupação mundial, com fortes evidências que sugerem relação causal.
 8. De acordo com documentos médicos juntado aos autos, trata-se de paciente portadora de Doença de Crohn desde 2016 evoluindo com piora clínica e refratariedade com tratamento inicial (mesalazina, prednisona e metotrexate) até descompensação clínica e internação em outubro com quadro de oclusão intestinal. Submetida a 2 procedimentos cirúrgicos (cirurgia ileocolectomia em 2016), o primeiro para liberação de aderências e segundo para ressecção íleo-colônica. Iniciou uso de biológicos em novembro com controle de doença fistulizante. Apresentou hepatite autoimune responsivo a azatioprina. Permaneceu uso de Humira e Azatioprina com período de remissão prolongado. Em 15/04/2021 consta piora de cólicas intestinais e evacuando 4x/dia, preparação para troca de medicação para Stelara®. Consta uso prévio de mesalazina, metotrexato, prednisona, azatioprina e adalimumabe.
 9. Informamos que o Ustequinumabe, é um anticorpo monoclonal para a subunidade p40 da interleucina-12 e interleucina-23, ou seja um anticorpo que inibe IL-12 e -23, é eficaz em pacientes com DC cujos tratamentos anteriores incluíram corticosteroides, imunomoduladores ou agentes anti-TNF. A eficácia da indução da remissão tem sido



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

demonstrada portanto, em populações tanto onde houve falha anti-TNF assim como, na falha da terapêutica convencional. Há dados de segurança em pacientes com psoríase onde se demonstra um perfil de segurança, sem aparente aumento de infecções graves ou neoplasias. Este perfil de segurança favorável parece consistente com os dados de ensaios clínicos de ustequinumabe em DC, embora com menos exposição a longo prazo acumulada, e apesar de doses mais altas terem sido usadas. Nenhum estudo comparativo comparou diretamente a eficácia de ustequinumabe com vedolizumabe ou com agentes anti-TNF. Entretanto, estudos demonstram que o mesmo está associado à melhora clínica e bioquímica em pacientes com doença de Crohn refratária à terapia anti-TNF.

10. De acordo com Parecer da Conitec, o arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Dos 4 ECR identificados por revisão sistemática realizada e publicada pelo grupo Cochrane em 2016 (Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 25;11:CD007572), todos usaram placebo como grupo controle. Logo, ustequinumabe não foi comparado a nenhuma das alternativas de imunobiológicos contempladas no PCDT (certolizumabe pegol, infliximabe e adalimumabe), portanto, o mesmo não foi incluído em tal protocolo.
11. Conforme revisões da Cochrane existem evidências de moderada/alta qualidade que sugerem sua eficácia na indução da remissão clínica e melhora clínica em pacientes com DC moderada a grave, sem um risco aumentado de eventos adversos (evidência de alta certeza) ou eventos adversos graves (evidência de certeza moderada) em relação ao placebo.
12. Entretanto as revisões salientam que se faz necessária a realização de estudos clínicos com bom delineamento metodológico (ensaio clínico controlado, randomizado, não comparado com placebo, com amostra grande e de longa duração) a fim de se confirmar a real eficácia do tratamento proposto a longo prazo, a fim de avaliar a segurança do medicamento bem como os desfechos clínicos, para que então se reavalie a relação risco e benefício deste medicamento, principalmente quando comparado as



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

terapias mais antigas, com eficácia e segurança já comprovadas.

13. Frente ao exposto e considerando que os resultados de exames remetidos a este Núcleo não confirmam formalmente o agravamento do quadro clínico, considerando que não constam nos autos informações técnico-científicas circunstanciadas que comprovem a refratariedade da paciente ao adalimumabe (por exemplo não constam os manejos clínicos realizados frente ao insucesso terapêutico mencionado como “piora de cólicas intestinais e evacuando 4x/dia”), assim como não consta comprovação da impossibilidade de substituição aos outros biológicos padronizados (infliximabe e certolizumabe), entende-se que apesar de haver evidências que demonstram a eficácia do uso de Ustequinumabe em pacientes com doença de Crohn moderada a severa e refratários ou com contra-indicação a terapia anti-TNF, **considerando a documentação juntada aos autos, entende-se que mediante as informações que este Núcleo teve acesso, neste momento não é possível afirmar que o medicamento ora pleiteado consiste em única opção terapêutica para o caso em tela.**

REFERÊNCIAS

Sociedade brasileira de coloproctologia; colegio brasileiro de cirurgia digestiva; sociedade brasileira de patologia and colegio brasileiro de radiologia. Doença de Crohn intestinal: manejo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, vol.57, n.1, pp. 10-13, 2011.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro. Guanabara



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Koogan. 2004. p. 263-264.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – **Doença de Crohn. PORTARIA CONJUNTA Nº 14, de 28 de novembro de 2017.** Disponível em:

<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/420112-17-61-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-de-Crohn-27-11-2017---COMPLETA.pdf>>.

Acesso em: 30 de junho de 2021.

USTEQUINUMABE. Bula do medicamento Stelara disponível no site da ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2098242019&pIdAnexo=11066400>.

Acesso em: 30 de junho de 2021.

Feagan B , Sandborn W , Gasink C et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease . N Engl J Med 2016; 375: 1946 – 60.

ROGERIO SERAFIM PARRA, MARLEY RIBEIRO FEITOSA, OMAR FÉRES, JOSE JOAQUIM RIBEIRO DA ROCHA, RAQUEL FERNANDES COELHO, RODRIGO SAAD RODRIGUES, ANTONIO BALESTRIM. **Ustequinumabe no tratamento da doença de crohn moderada a grave refratária ao tratamento anti-TNF.** JCOL, Journal of coloproctology. Vol. 38. Núm. S1. DOI: 10.1016/j.jcol.2018.08.038. Disponível em:

<<http://jcol.elsevier.es/pt-ustequinumabe-no-tratamento-da-doenca-articulo-S2237936318301485>>. Acesso em: 30 de junho de 2021.

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/abstract>>. Acesso em: 30 de junho de 2021.