

NOTA TÉCNICA Nº 0788/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5035641-35.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 14/02/2025
- 1.4. Data da Resposta: 06/03/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 31/10/1961 – 63 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Crohn – CID K 50.8

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;

Apresentada, citando o PCDT da doença. Entretanto, no dia 6 de dezembro de 2023, os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do uestequinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para esta recomendação final, o Comitê considerou que há uma necessidade médica não atendida e que este medicamento apresenta benefícios clínicos claros à população de interesse. Além disso, considerou que, apesar do desconto ofertado pela empresa ser modesto, o custo ficou dentro do limiar custo-efetividade proposto pela Conitec. Ademais, também condicionou a incorporação do medicamento à doação pela empresa fabricante da dose de indução e à revisão da proposta comercial se não for possível sua efetivação.

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;

De acordo com os documentos clínicos apresentados, o paciente já fez uso de todas as linhas terapêuticas disponíveis no SUS.

(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências

científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;

Em casuística brasileira publicada em 2022 de pacientes com doença de Crohn (Castro, 2022), foram incluídos 74 pacientes, 85,1% previamente expostos a anti-TNFs. A remissão clínica com o uso de ustequinumabe foi observada em 45,8% e 59,4% dos pacientes nas semanas 8 e 52, respectivamente. As taxas de resposta clínica foram de 54,2% e 67,6% nas semanas 8 e 52. A remissão endoscópica foi observada em 21,8% dos pacientes. Dezesete pacientes apresentaram eventos adversos, principalmente infecções leves, sendo 22,9% dos pacientes submetidos à cirurgia abdominal (sendo a ileocelectomia o procedimento mais comum).

Na análise de evidências clínicas sobre a eficácia e segurança pela CONITEC, foi observado que ustequinumabe foi superior ao placebo (substância neutra), mas obteve resultados semelhantes aos outros anti-TNF comparados (adalimumabe, infliximabe e certolizumabe), tanto em relação à resposta clínica da doença quanto à remissão da doença de Crohn, não apresentando benefícios adicionais.

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

O paciente, de acordo com os documentos apresentados, apresenta doença refratária e com sinais de gravidade, a despeito de múltiplos tratamentos previamente empreendidos.

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados?

O medicamento foi estudado para a doença de Crohn, com resultados positivos. Considerado uma opção terapêutica, especialmente na falência de outros tratamentos, como é apresentado o caso em tela nos documentos clínicos fornecidos.

2. O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação?

A 125ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 6 e 7 de dezembro de 2023. No dia 6 de dezembro de 2023, os membros do Comitê de Medicamentos, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do ustequinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para esta recomendação final, o Comitê considerou que há uma necessidade médica não atendida e que este medicamento apresenta benefícios clínicos claros à população de interesse. Além disso, considerou que, apesar do desconto ofertado

pela empresa ser modesto, o custo ficou dentro do limiar custo-efetividade proposto pela Conitec. Ademais, também condicionou a incorporação do medicamento à doação pela empresa fabricante da dose de indução e à revisão da proposta comercial se não for possível sua efetivação.

3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Sim, entretanto, o paciente, de acordo com os documentos clínicos anexados, já fez uso de todas as outras linhas de tratamento disponíveis, com refratariedade.

4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Sim, entretanto, o paciente, de acordo com os documentos clínicos anexados, já fez uso de todas as outras linhas de tratamento disponíveis, com refratariedade.

5. A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

A aplicação é realizada de maneira subcutânea, como o que acontece com as pessoas que utilizam insulina. Dessa forma, pode ser aplicado, após treinamento, pelo próprio paciente, cuidadores ou familiares leigos.

6. O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?

De acordo com as informações da bula, as embalagens devem ser mantidas sob refrigeração (2°C a 8°C), protegidas da luz e não devem ser congeladas.

7. O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?

Existe registro regular na ANVISA.

8. Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
USTEQUINUMABE 90 MG /ML	USTEQUINUMABE	1024400220027	SIM	Sulfassalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, alopurinol, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol, além de opções de tratamento cirúrgico	NÃO
USTEQUINUMABE 130 MG /ML	USTEQUINUMABE	1123633940055	SIM		NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual
USTEQUINUMABE 90 MG /ML	WEZENLA	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	90 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	R\$ 16.745,12	Manutenção: aplicar 01 dose a cada 8 semanas S.C.	R\$ 100.470,72
USTEQUINUMABE 130 MG /ML	STELARA	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA	130 MG SOL INJ INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26 ML	R\$ 31.547,91	Ataque: aplicar 03 amp. IV em dose única	R\$ 94.643,73
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 195.114,45		
MÉDICO PRESCRITO				SAÚDE PÚBLICA		

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência fevereiro de 2025.

4.3. Recomendações da CONITEC: A 125ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 6 e 7 de dezembro de 2023. No dia 6 de dezembro de 2023, os membros do Comitê de Medicamentos, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do ustequinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para esta recomendação final, o Comitê considerou que há uma necessidade médica não atendida e que este medicamento apresenta benefícios clínicos claros à população de interesse. Além disso, considerou que, apesar do desconto ofertado pela empresa ser modesto, o custo ficou dentro do limiar custo-efetividade proposto pela Conitec. Ademais, também condicionou a incorporação do medicamento à doação pela empresa fabricante da dose de indução e à revisão da proposta comercial se não for possível sua efetivação.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem desconhecida, caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas. A DC tem início mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária. A DC clínica ou cirurgicamente incurável, e sua história natural é marcada por ativações e remissões. 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.

Tendo em vista o perfil pior de efeitos adversos dos corticosteroides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfassalazina, na dose de 3- 6 g/dia (sulfassalazina 500 mg/dia por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente), embora a associação de sulfassalazina e corticoesteroide tenha sido superior a sulfassalazina isoladamente em um ECR com 100 pacientes (número necessário tratar (NNT) = 4). Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticosteroide (qualquer formulação e via, de acordo com a situação clínica), uma vez que foi demonstrado que a mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos nessa região do intestino, tem efeito muito modesto quando comparado a placebo. 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. Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona, na dose de 40-60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. Altas doses de corticosteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80%-90%. Inexiste benefício em se associar aminossalicilato ao corticosteroide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias), a dose de corticosteroide deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal. Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até se suspender o tratamento. A azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia, em dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão. A eficácia dessa conduta sobre

a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses. Em alguns casos, não é possível diminuir a dose de corticoesteroide sem que haja recidiva dos sintomas, sendo os pacientes considerados cortico-dependentes. Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes cortico-dependentes, deve-se acrescentar a azatioprina ao tratamento, sendo esse o imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas de azatioprina, recomenda-se a associação de azatioprina mais alopurinol. Alternativamente, caso o médico assistente prefira ou o paciente cortico-dependente tenha história de efeito adverso ou hipersensibilidade à azatioprina, pode-se usar metotrexato por via intramuscular (IM) semanal. Este mostrou ser superior a placebo na melhora dos sintomas de quadros clínicos refratários a corticosteroide tanto para indução quanto para a manutenção de remissão. Para pacientes 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).

Conforme as informações fornecidas, o paciente em tela já passou por estas etapas anteriores do tratamento, tendo utilizado, sem resposta clínica satisfatória, conforme os documentos.

Em casuística brasileira publicada em 2022 de pacientes com doença de Crohn (Castro, 2022), foram incluídos 74 pacientes, 85,1% previamente expostos a anti-TNFs. A remissão clínica com o uso de ustekinumabe foi observada em 45,8% e 59,4% dos pacientes nas semanas 8 e 52, respectivamente. As taxas de resposta clínica foram de 54,2% e 67,6% nas semanas 8 e 52. A remissão endoscópica foi observada em 21,8% dos pacientes. Dezesete pacientes apresentaram eventos adversos, principalmente infecções leves, sendo 22,9% dos pacientes submetidos à cirurgia abdominal (sendo a ileocolectomia o procedimento mais comum).

Na análise de evidências clínicas sobre a eficácia e segurança, foi observado que ustekinumabe foi superior ao placebo (substância neutra), mas obteve resultados semelhantes aos outros anti-TNF comparados (adalimumabe, infliximabe e certolizumabe), tanto em relação à resposta clínica da doença quanto à remissão da DC, não apresentando benefícios adicionais. Além disso, sua administração foi considerada segura, assim como o uso dos seus comparadores. No estudo econômico, o medicamento em avaliação foi comparado com a terapia padrão (azatioprina, corticosteroide e metotrexato), com o adalimumabe e o certolizumabe, apresentando maior eficácia e maior custo total de tratamento em relação aos outros fármacos. Outro comparador foi o infliximabe. Neste caso, o ustekinumabe apresentou maior efetividade e menor custo. Em relação ao

impacto orçamentário no SUS, considerou-se para cálculo duas populações. A primeira população foi a de pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos antiTNF. Aqui, estimou-se que a incorporação deste medicamento, em um cenário conservador, resultaria em um incremento de R\$ 1,60 milhão, em cinco anos. Com a segunda população, pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF, o impacto orçamentário seria de R\$ R\$ 33,42 milhões em cinco anos, também considerando um cenário conservador.

5.2. Benefício/feito/resultado esperado da tecnologia:

Controle do quadro intestinal e sistêmico

5.3. Parecer

- (X) Favorável ao acesso pelas vias habituais de dispensação de medicamentos no SUS.
() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O tratamento proposto já foi estudado para a doença da requerente, com evidências de benefício. Conforme os dados dos relatórios clínicos anexados, a paciente tem doença grave e já utilizou outras opções de tratamento disponíveis no SUS. A CONITEC avaliou o mérito em dezembro de 2023, e considerou viável a incorporação do medicamento proposto. Assim, seu acesso deve ser assegurado pelas vias habituais de dispensação do SUS.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- () SIM, com potencial risco de vida
() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

- Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Crohn. Novembro/2017.
- Brasil, Ministério da Saúde. Ustequinumabe para o tratamento da doença de Crohn ativa moderada a grave. Relatório para a sociedade. Brasília, 2023.
- Castro PC, Magro DO, Nones RB, Furlan TK, Miranda EF, Kotze PG. Ustequinumabe no manejo da doença de Crohn: um estudo observacional brasileiro. Arq Gastroenterol. 2022; 59(4): 501-07

- MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 25;11(11):CD007572. doi: 10.1002/14651858.CD007572.pub3. PMID: 27885650; PMCID: PMC6464484
- Scott FI, Lichtenstein GR. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014;12(1):59-75. doi:10.1007/s11938-013-0004-5

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde

prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem

abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP