

Nota Técnica 348505

Data de conclusão: 15/05/2025 18:29:28

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Sapucaia do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: B do 2º Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 348505

CID: K50.1 - Doença de Crohn do intestino grosso

Diagnóstico: Doença de Crohn do intestino grosso

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: USTEQUINUMABE

Via de administração: endovenosa e subcutânea

Posologia: ustequinumabe 130mg - 4 frascos/dose única. Aplicar 4 frascos por via endovenosa, diluído em 250ml de soro fisiológico, em bomba de infusão, em 1h (dose de indução). Ustequinumabe 90mg - 1 frasco de 8 em 8 semanas por via subcutânea (dose de manutenção). Fazer uso contínuo (6 meses).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão efetivamente disponíveis no SUS para tratamento de DC os medicamentos sulfassalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e alopurinol [\(1\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano que atua como um imunossupressor, agindo como um bloqueador seletivo na atividade das citocinas pró-inflamatórias, interleucina 12 (IL-12) e interleucina 23 (IL-23). Os efeitos biológicos da IL-12 e IL-23 incluem a ativação de células natural killer (NK), diferenciação e ativação de linfócitos T CD4+. Além de atuar na IL-12 e IL-23, o ustequinumabe também interfere na expressão da proteína quimiotática-1 de monócitos (MCP-1), do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), da proteína-induzível por interferon-10 (IP-10) e da interleucina-8 (IL-8). Dessa forma, o ustequinumabe é considerado um imunobiológico com um mecanismo de ação diferente dos anti-TNF, que são reconhecidamente os imunobiológicos de primeira escolha para o tratamento de doenças inflamatórias imunomediadas. O ustequinumabe é geralmente indicado para pacientes que não obtiveram resposta satisfatória ou que apresentaram intolerância aos agentes anti-TNF [\(4\)](#).

Os ensaios clínicos que avaliaram o efeito de indução e manutenção do ustequinumabe foram UNITI-1 e IM-UNITI, respectivamente [\(2\)](#). Os pacientes que receberam terapia com inibidores do TNF-alfa, mas não responderam, perderam a resposta ou apresentaram intolerância, foram avaliados no estudo UNITI-1. Nesse ensaio, 741 pacientes foram randomizados aos tratamentos: ustequinumabe 130 mg ou cerca de 6 mg/kg peso corporal ou placebo. O desfecho primário considerado foi a resposta clínica na semana 6, definida como uma diminuição na pontuação do Índice de Atividade de Doença de Crohn (CDAI) de ≥ 100 pontos ou uma pontuação de CDAI < 150 . Os resultados mostraram uma resposta clínica em 34,3% dos pacientes que receberam 130 mg de ustequinumabe, 33,7% dos pacientes que receberam 6 mg/kg de ustequinumabe e 21,5% dos pacientes que receberam placebo ($P \leq 0,003$ para ambas as comparações com o placebo). Em relação ao tratamento de manutenção avaliado no ensaio IM-UNITI, foram randomizados 397 indivíduos para receber 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, a cada 12 semanas, ou placebo. O desfecho foi avaliado após 44 semanas, com taxas de resposta de 53,1% para ustequinumabe 90 mg a cada 8 semanas, 48,8% para ustequinumabe 90 mg a cada 12 semanas e 35,9% para placebo. Levando-se em conta uma taxa de resposta média de 50,9%, o NNT encontrado foi cerca de 7, ou seja, seriam necessários 7 pacientes tratados com ustequinumabe para que se obtenha um benefício clínico em comparação ao placebo.

Uma revisão sistemática (RS) da literatura teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança de imunobiológicos no tratamento da DC moderada a severa [\(5\)](#). No total, foram incluídos 31 ensaios clínicos randomizados (ECR). Desses, 10 estudos, com 2.479 pacientes, avaliaram a eficácia da indução dos imunobiológicos em pacientes que já haviam feito uso prévio de outros imunobiológicos. Os medicamentos investigados foram adalimumabe, vedolizumabe, ustequinumabe e risankizumabe. O desfecho primário analisado foi a indução de remissão clínica, definida como um escore de CDAI < 150 , e o desfecho secundário, a indução de resposta clínica, caracterizada pela redução no CDAI de ≥ 100 em comparação com o início do estudo. Na metanálise direta para o desfecho primário, os resultados

mostraram que o adalimumabe apresentou uma razão de chances (RC) de 3,55 (IC 95% 1,82 - 6,93), o risankizumabe RC 2,64 (IC 95% 1,89 - 3,68) e o ustekinumabe RC 2,55 (IC 95% 1,39 - 4,69). O vedolizumabe, por sua vez, apresentou RC de 1,25 (IC 95% 0,63 - 2,49), sem significância estatística. Na metanálise em rede, o adalimumabe (SUCRA 0,92), o risankizumabe (SUCRA 0,77) e o ustekinumabe (SUCRA 0,53) foram classificados como superiores ao vedolizumabe (SUCRA 0,23) na indução de remissão clínica nesta população de pacientes. Em relação à indução de resposta clínica, a metanálise em rede demonstrou que nenhum dos medicamentos incluídos na revisão foi claramente superior para induzir resposta clínica em pacientes expostos a imunobiológicos.

Além disso, a mesma RS avaliou a manutenção da remissão clínica, caracterizada por um escore de CDAI < 150 (5). Nesse desfecho, foram incluídos 15 ensaios, com 3.786 pacientes, avaliando medicamentos como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, vedolizumabe, ustekinumabe e risankizumabe. A metanálise direta indicou que todos os medicamentos foram superiores ao placebo, com tamanhos de efeito semelhantes. Na metanálise em rede, a classificação SUCRA foi a seguinte: infliximabe com azatioprina (SUCRA 0,87), adalimumabe (SUCRA 0,78) e infliximabe (monoterapia) (SUCRA 0,63). Houve confiança moderada nas estimativas que apoiam a eficácia de adalimumabe ou infliximabe (como monoterapia ou terapia combinada), ustekinumabe, risankizumabe, vedolizumabe e certolizumabe pegol em comparação com o placebo para a terapia de manutenção. Os autores concluíram que nenhum medicamento individual foi superior aos outros na manutenção da remissão.

Outra RS avaliou a efetividade e a segurança do ustekinumabe no tratamento da DC (6). Foram incluídos 63 estudos observacionais, com 8529 indivíduos, e avaliados os desfechos: resposta clínica e endoscópica e remissão em pacientes tratados a curto (8-14 semanas), médio (16-24 semanas) e longo prazo (48-52 semanas), com base em evidências do mundo real. Além disso, foi analisada a segurança do ustekinumabe em pacientes com DC. No acompanhamento a curto prazo, a taxa de resposta global combinada foi de 60% (IC 95%, 54–67, $I^2 = 93\%$). Para o médio prazo, a taxa combinada foi de 64% (IC 95%, 57–71, $I^2 = 95\%$), mantendo-se a mesma para o longo prazo, com 64% (IC 95%, 52–74, $I^2 = 99\%$). Quanto às taxas de remissão clínica, no curto prazo, a taxa global combinada foi de 37% (IC 95%, 28–46, $I^2 = 97\%$). Para o médio prazo, a taxa foi de 42% (IC 95%, 36–49, $I^2 = 95\%$), e no longo prazo, a taxa combinada foi de 45% (IC 95%, 37–53, $I^2 = 95\%$). Em relação à segurança, foram relatados 2191 eventos adversos (AE's) em 1088 pacientes, resultando em uma taxa de incidência combinada de 26% (IC 95%, 25–27). Dos AE's, 190 (8,7%) foram classificados como graves. A infecção foi o AE mais frequente [335/8529 (3,9%)], e 27 pacientes (0,3%) desenvolveram malignidade. Um total de 149 eventos adversos (6,8%) resultaram na interrupção do tratamento. Os achados sugerem que o ustekinumabe é um medicamento eficaz e seguro. Contudo, devido à alta heterogeneidade observada nas metanálises, é necessário ter cautela na interpretação desses resultados.

Em seu relatório (3), a CONITEC fez ampla revisão da literatura. Foram incluídos 13 estudos, sendo 6 RS com metanálise e 7 ECRs. Dentre os efeitos desejáveis, o ustekinumabe demonstrou superar o placebo para obtenção de resposta clínica e remissão clínica, em pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e falha ou intolerância aos anti-TNF. Contudo, ustekinumabe não apresentou benefícios adicionais quando comparado ao adalimumabe (ADA), infliximabe (IFX) e certolizumabe (CZP). Com relação ao perfil de segurança, o ustekinumabe se assemelhou a todos os comparadores. Foi encontrado um estudo abordando a melhora na qualidade de vida de pacientes com DC ativa moderada a grave, em uso de ustekinumabe comparado ao placebo. Ainda, é importante destacar que não foram encontrados estudos que abordassem o uso de ustekinumabe para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e

contraindicação aos anti-TNF. Em geral, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada alta ao comparar uestequinumabe com placebo. Já para os anti-TNFs, a avaliação da certeza geral da evidência, a partir das metanálises em rede incluídas, revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança foram considerados com nível de confiança moderado. Na análise do demandante externo, os 6 estudos de fase 3 incluídos sugerem que o uestequinumabe atende a uma necessidade médica atual não atendida, fornecendo uma opção de tratamento adicional para pacientes com DC ativa moderada a grave, por meio de um novo mecanismo de ação, que requer um esquema de dosagem minimamente invasivo e pode induzir e manter a resposta e remissão clínica e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida do paciente.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
USTEQUINUMAB E (indução)	130 MG SOL INJ4 INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26 ML		R\$ 38.009,52	R\$ 152.038,08
USTEQUINUMAB E (manutenção)	90 MG SOL INJ6 CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML		R\$ 26.314,26	R\$ 157.885,56

Valor total do tratamento (primeiro ano): R\$ 309.923,64

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível. O uestequinumabe é comercializado nas formas farmacêuticas de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 130 mg e solução injetável subcutânea de 45 e 90 mg. O tratamento que está sendo pleiteado no processo inclui uma dose de indução e, posteriormente, um tratamento de manutenção. Cabe ressaltar que, devido à divergência encontrada na prescrição de dose de indução, foi considerada a dosagem mais elevada, para fins de cálculo. A tabela acima foi elaborada com dados da tabela CMED de março de 2025 e demonstra o custo para o primeiro ano de tratamento da doença.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o uso de uestequinumabe como uma opção para o tratamento da DC moderada a severamente ativa, em pacientes que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou a um inibidor de TNF-alfa ou tenham contra-indicações para tais terapias. O tratamento com este fármaco deve ser feito até a falha do tratamento (incluindo a necessidade de cirurgia) ou até 12 meses após o início do tratamento, o

que for menor. Após este período, a resposta ao tratamento deve ser avaliada para decidir sobre a continuidade. Em relação a avaliação de custo efetividade, o comitê observou que o ustekinumabe dominou outros tratamentos biológicos (ou seja, custou menos e resultou em mais anos de vida ajustados à qualidade [QALYs]), tanto na população com falha ao tratamento convencional quanto naqueles que falharam ao tratamento com anti TNF-alfa (7). Em Janeiro de 2024, a Portaria SECTICS/MS nº1, torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do SUS, o ustekinumabe para o tratamento de pacientes com DC ativa moderada a grave (3), em concordância à deliberação unânime e favorável emitida pela CONITEC. Entretanto, esta decisão foi condicionada à doação de doses de indução, com potencial revisão da proposta comercial junto à empresa, caso não seja possível a efetivação da incorporação aprovada. Além disso, foi proposto pelo fabricante redução no custo da ampola de 45mg, que levaria a uma consequente redução no custo de tratamento inicialmente apresentado (de R\$ 3.208,84 para R\$ 3.054,84). Assim, uma nova análise econômica foi realizada, considerando um cenário com redução de custo do tratamento de manutenção (análise 1) e outro, mais econômico, com redução de custo do tratamento de manutenção, associado ao custo de indução fornecido pela indústria (análise 2), comparados ao cenário preliminar, livre de qualquer acordo comercial. Em ambas análises foi demonstrada redução na razão custo-efetividade incremental (RCEI) por QALY ganho e por remissão clínica, assim como no impacto orçamentário de 4,5% e 12,6% (análise 1 e 2, respectivamente), ao comparar ustekinumabe versus a terapia padrão para indivíduos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contra-indicação aos anti-TNF. Quando o ustekinumabe foi comparado aos anti-TNFs (ADA, CZP e IFX), observou-se novamente redução do RCEI por QALY ganho e remissão clínica evitada e impacto orçamentário reduzido de 7,0% e 19,7% nas análises 1 e 2, respectivamente. Dessa forma, os parâmetros de custo-efetividade ficaram dentro do limiar da CONITEC (R\$ 120 mil) previsto para o ano de 2022, ano base para o cálculo desta análise econômica.

Cabe informar que, com a recomendação CONITEC favorável à incorporação do ustekinumabe para tratamento da DC, e subsequente publicação de portaria ministerial celebrando a incorporação, o passo seguinte foi a pactuação do financiamento da tecnologia em reunião da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), realizada em 21 de março de 2024. Na ocasião foi pactuada a incorporação da tecnologia pleiteada ao grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o que significa que a responsabilidade pelo financiamento e compra é da União, enquanto a responsabilidade pela dispensação é das Secretarias Estaduais de Saúde. Na mesma reunião foi informado que a negociação de preço entre o Ministério da Saúde com a fabricante do ustekinumabe representa uma redução de 76% no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) em relação ao preço que é pago pelo mesmo produto para cumprimento de ações judiciais. Tal fato reforça a premissa de que a incorporação de medicamentos ao SUS se caracteriza, também, como uma importante ferramenta de economicidade.

Em um estudo polonês, o uso de ustekinumabe após uso de anti-TNF levou a um ganho de 0,36 anos de vida ajustados para qualidade (QALYs) com um custo adicional de € 6.593,82 euros, resultando numa taxa incremental de custo efetividade (ICER) de € 18.878,00 por QALY ganho (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: remissão da DC, com melhora dos sintomas clínicos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica de boa qualidade que apontam que o tratamento com ustequinumabe pode resultar em benefício clínico, em pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica, que apresentaram falha de resposta ou intolerância ao uso de agentes biológicos anti-TNF.

Para o caso em tela, não foram esgotadas todas as alternativas terapêuticas disponíveis pelo Sistema Único de Saúde para o tratamento da doença de Crohn. Ainda, a documentação apresentada pela parte não apresenta elementos que demonstrem contra-indicação absoluta em relação ao uso de anti-TNF. Conforme recomendação da Conitec, o uso de ustequinumabe é indicado para pacientes com doença ativa moderada a grave que apresentaram falha de resposta ou intolerância aos agentes biológicos anti-TNF ou que possuem indicação de terapia biológica e contraindicação aos anti-TNF, condições que não observa-se neste caso específico. Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente em buscar alternativas terapêuticas para uma doença progressiva e resistente aos tratamentos até o momento utilizados. Contudo, considerando as incertezas sobre o real impacto clínico do tratamento e a disponibilidade de outros agentes terapêuticos no sistema de saúde pública, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2017/doenca-de-crohn-pcdt.pdf>

2. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 17 de novembro de 2016;375(20):1946–60.

3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ustekinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave [Internet]. 2023 dez. Report No.: 863. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240123_relatorio_864_ustequinumabe.pdf

4. Hashash J, Regueiro M. Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease [Internet]. UpToDate; Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-management-of-high-risk-adult-patients-with-moderate-to-severe-crohn-disease?>

5. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Moderate-to-Severe Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. dezembro de 2021;6(12):1002–14.

6. Rubín de Célix C, Chaparro M, Gisbert JP. Real-World Evidence of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab for the Treatment of Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. J Clin Med. 20 de julho de 2022;11(14):4202.

7. National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. Technology appraisal guidance [TA456]

[Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta456>

8. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- α Antagonist. *PharmacoEconomics*. julho de 2018;36(7):853–65.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme relatórios apresentados pela parte (Evento 1, LAUDO5, Página 3; Evento 1, LAUDO6, Página 3), trata-se de paciente de 70 anos de idade com doença de Crohn do intestino grosso. Recebeu o diagnóstico em 2005 devido a diarreia e sangramento anal, tendo já necessitado de internação por descompensação do quadro. Realizou tratamento com mesalazina no período de 2005 a 2022 e fez uso de corticoide, porém sem especificação do período de uso. Desde julho de 2023, estava em tratamento com vedolizumabe em dose otimizada, porém sem apresentar resposta adequada. Em colonoscopia realizada em julho de 2024, foi identificada atividade acentuada da doença inflamatória intestinal e alterações sugestivas de doença de Crohn. Apresenta como comorbidades diabetes mellitus tipo II e hiperplasia benigna de próstata. Neste contexto, pleiteia ustequinumabe para tratamento de doença de Crohn.

A doença de Crohn (DC) é uma enfermidade crônica do trato digestivo, de origem auto-imune, podendo acometer qualquer porção da boca ao ânus, localizando-se principalmente no íleo (porção final do intestino delgado) e no cólon. A história natural da doença é de alternância entre períodos de atividade e períodos de remissão (1,2). O curso e a gravidade da doença são variáveis entre os seus portadores: em uma extremidade, está a doença leve, sem fístulas ou estenoses, com exacerbações infrequentes e bom controle de doença com uso de medicamentos que modulam levemente a resposta inflamatória; no outro lado está a doença grave, com exacerbações frequentes, podendo cursar com fístulas ou estenoses (estreitamentos) intestinais, diarreia de difícil controle, má absorção de nutrientes, internações e risco aumentado de óbito, havendo necessidade de tratamento com imunossuppressores de alta potência (2).

O tratamento divide-se nas fases de indução de remissão (isto é, aquisição de controle de doença em pacientes que estão com exacerbação de sintomas) e manutenção de remissão (isto é, manter a doença controlada naqueles que já adquiriram remissão). Nos casos graves, a indução pode ser feita com corticóides (p. ex: prednisona, hidrocortisona) ou imunobiológicos, isolados ou em combinação com imunomoduladores (azatioprina ou metotrexato) (1,2). Nas formas graves é bem estabelecida a indicação de imunobiológicos, que são anticorpos monoclonais com ação específica contra um determinado alvo do corpo (por exemplo, uma proteína que participa da reação inflamatória auto-imune) (1,2). Os alvos dos imunobiológicos de primeira linha são os fatores de necrose tumoral (TNF, na sigla em inglês), chamados de anti-TNF. Os representantes dessa classe são infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol. Há outros alvos na DC, que são abordados pelos imunobiológicos anti-interleucinas 12-23, a exemplo do ustequinumabe (1,2).