Nota Técnica 348677

Data de conclusão: 16/05/2025 10:54:45

Paciente

Idade: 25 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Novo Hamburgo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 348677

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

Diagnóstico: K50.1 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: Ustequinumabe 130MG/26ML, solução injetável 5 MG/ML, 4 frascos.

Aplicar 4 frascos EV diluídos em 250

Posologia: Ustequinumabe 130MG/26ML, solução injetável 5 MG/ML, 4 frascos. Aplicar 4 frascos EV diluídos em 250 ml de SF 0,9% em 1 hora em BI - dose de ataque | Ustequinumabe, solução injetável 90 MG/ML, 1 ampola SC a cada 8 semanas - dose de manutenção

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? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

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. Para DC com fístula complicada refratária há o tratamento cirúrgico, como a ressecção de segmento intestinal (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: Efetividade, eficácia e segurança:
O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga às citocinas pró-inflamatórias interleucina 12 (IL-12) e 23 (IL-23), inibindo seus efeitos. Essas interleucinas participam da ativação de células natural killer (NK) e da diferenciação e ativação de linfócitos T CD4+. Além disso, o fármaco interfere na expressão de mediadores inflamatórios como MCP-1, TNF-?, IP-10 e IL-8. O ustequinumabe representa uma alternativa terapêutica para pacientes com resposta inadequada aos anti-TNF, atuando por meio da inibição das IL-12 e IL-23, citocinas envolvidas na patogênese da Doença de Crohn (4).
Sua eficácia e segurança foram demonstradas em estudos clínicos de qualidade, como os ensaios UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI. Os estudos UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI avaliaram a eficácia do ustequinumabe na indução e manutenção da resposta clínica (2). O UNITI-1 incluiu pacientes que não responderam, perderam resposta ou foram intolerantes a anti-TNF. Já o UNITI-2 envolveu pacientes com falha ao tratamento convencional não biológico.
No UNITI-1, com pacientes previamente expostos a anti-TNF, a resposta clínica na semana 6 foi significativamente maior com ustequinumabe do que com placebo (34,3% vs. 21,5%; p?0,003), resultando em um número necessário para tratar (NNT) de 8. No ensaio de manutenção IM-UNITI, após 44 semanas, as taxas de resposta clínica foram de 53,1% para administração a cada 8 semanas, 48,8% para cada 12 semanas e 35,9% para placebo. O NNT estimado foi de 7.Os estudos foram bem conduzidos, com baixo risco de viés, embora financiados pela indústria farmacêutica e sem incluir pacientes com CDAI > 450 (2).
Uma revisão sistemática (5) avaliando o uso de um segundo agente biológico após falha com anti-TNF também demonstrou superioridade em relação ao placebo, tanto para remissão (24% vs. 11%; p<0,001) quanto para resposta clínica (42% vs. 27%; p<0,001). A metanálise em rede, comparando diferentes biológicos (certolizumabe, adalimumabe, ustequinumabe, vedolizumabe, natalizumabe), não encontrou diferenças significativas entre eles. Vale destacar que os estudos com certolizumabe e adalimumabe incluíram pacientes não respondedores primários, o que limita a comparação. Além disso, não houve estudos com comparação direta entre os agentes.
Estudos observacionais corroboram esses achados, com taxas de resposta clínica ao ustequinumabe de 60%, 62% e 49% em 12, 24 e 52 semanas, respectivamente (4). A taxa de remissão foi de 39% (IC95%: 18–65%).
Uma revisão sistemática de estudos de vida real avaliou o uso do ustequinumabe nesse contexto (6). Foram analisados oito estudos, totalizando 578 pacientes, dos quais 97,7% já

haviam utilizado algum agente anti-TNF. As taxas de resposta clínica foram de 60% em 12 semanas, 62% em 24 semanas e 49% em 52 semanas. A taxa de remissão foi de 39% (IC95%: 18–65%). Eventos adversos graves ocorreram em 19 pacientes (5%, IC95%: 3–8%).
No relatório mais recente da CONITEC (3), foi realizada uma ampla revisão da literatura, que incluiu 13 estudos: seis revisões sistemáticas com metanálise e sete ensaios clínicos randomizados (ECRs). O ustequinumabe demonstrou superioridade em relação ao placebo para indução de resposta e remissão clínica em pacientes com Doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave, que apresentaram falha ou intolerância aos anti-TNF. No entanto, não mostrou vantagem adicional em comparação ao adalimumabe (ADA), infliximabe (IFX) ou certolizumabe (CZP). Quanto à segurança, seu perfil foi semelhante ao dos demais agentes biológicos avaliados, com incidência de aproximadamente 5% (IC95%: 3–8%).
Foi identificado um estudo que apontou melhora na qualidade de vida com o uso de ustequinumabe em comparação ao placebo em pacientes com DC ativa moderada a grave (7). Contudo, não foram encontrados estudos abordando especificamente pacientes com contraindicação ao uso de anti-TNF.
De modo geral, ao comparar o ustequinumabe com placebo, a certeza da evidência foi considerada alta para todos os desfechos. Já em relação aos anti-TNF, as metanálises em rede indicaram um nível de confiança moderado quanto à eficácia e segurança.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Ustequinumabe	130 MG SOL INJ4 INFUS IV CT X 1 FA VD TRANS X 26 ML		R$ 29.899,12	R$ 119.596,48
	90 MG SOL INJ6 CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML		R$ 20.699,39	R$ 124.196,34
Valor total do tratamento (primeiro ano):				R$ 243.792,82

* 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*(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 ustequinumabe 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. A tabela acima foi elaborada com os dados da prescrição e considerando a opção mais econômica da tecnologia (WEZENLA®, laboratório Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda) na tabela CMED em

maio de 2025 e demonstra o custo total do primeiro ano de tratamento.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o uso de ustequinumabe 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 à avaliação de custo-efetividade, o comitê observou que o ustequinumabe 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 (8).
Em um estudo polonês, o uso de ustequinumabe 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 incremental de € 18.878,00 por QALY ganho - RCEI que seria considerada como dentro dos limiares de disposição a pagar daquele sistema (9).
Em janeiro de 2024, a Portaria SECTICS/MS nº1, torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do SUS, o ustequinumabe para o tratamento de pacientes com DC ativa moderada a grave (3), em concordância com a 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 a 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 as 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 ustequinumabe em comparação padrão para indivíduos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contraindicação aos anti-TNF. Quando o ustequinumabe 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 ustequinumabe para tratamento da Doença de Crohn, 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 e a fabricante do ustequinumabe representa uma redução de 76% no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) em relação ao preço 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. Para a efetiva disponibilidade do tratamento para a população, falta ainda a atualização do PCDT e a inclusão do tratamento na tabela SIGTAP.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: remissão da doença de Crohn, com melhora dos sintomas clínicos e redução de complicações.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: USTEQUINUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica de boa qualidade apontando 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, trata-se de decisão complexa. Mesmo na ausência de escores objetivos de avaliação da doença, depreende-se dos dados em processo que trata-se de doença moderada a grave. No entanto, não fica claro se a paciente alcançou remissão em algum momento e, nesse cenário, se houve tentativa de tratamento com um segundo anti-TNF, conforme sugerido no PCDT vigente. Esses esclarecimentos são fundamentais considerando que trata-se de tratamento de alto custo, com processo de incorporação ao sistema ainda não finalizado e, portanto, sem critérios padronizados de obtenção via administrativa; nesse contexto, entendemos que a opção de obtenção via judicial do tratamento pleiteado deve ser reservada a pacientes que comprovadamente tenham exaurido as opções disponíveis no sistema.
Compreende-se o desejo da paciente e da equipe assistente em buscar alternativas terapêuticas para uma doença complicada e resistente aos tratamentos até o momento utilizados, e ficamos à disposição para reavaliação do pleito mediante informações clínicas adicionais.

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. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf
2 - Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI–IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.
3 - CONITEC. Ustequinumabe para tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa

moderada a grave. Relatório de Recomendação n° 864. 2023. 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. UpToDate. 2023. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-management-of-high-risk-adult-patients-with-moderate-to-severe-crohn-disease?search=ustekinumab&source=search_result&selectedTitle=3~78&usage_type=default&display_rank=2#H2120023105>
5 - Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients. Gastroenterol Res Pract. 2018 Jul 17;2018:6317057.
6 - Engel T, Yung DE, Ma C, Pariente B, WIls P, Eliakim R, Ungar B, Ben-Horin S, Kopylov U. Effectiveness and safety of Ustekinumab for Crohn's disease; systematic review and pooled analysis of real-world evidence. Dig Liver Dis. 2019 Sep;51(9):1232-1240. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.002. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31202609.
7- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. N Engl J Med. 2012;367(16):1519-1528. doi:10.1056/NEJMoa1203572
8 - National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for moderately to severely active Crohn’s disease after previous treatment. Technology appraisal guidance [TA456]. Published date: 12 July 2017. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta456
9 - Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor-? Antagonist. Pharmacoeconomics. 2018 Jul;36(7):853-865.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentação apresentada, a parte autora foi diagnosticada com Doença de Crohn ativa moderada a grave, tendo já utilizado terapias convencionais e imunobiológicas disponíveis no SUS, sem obtenção de resposta clínica satisfatória ou com perda de resposta ao tratamento. Possui doença com atividade acentuada no cólon esquerdo, associada a estenose e ulceração transmural, confirmada por colonoscopia (26/01/2024) e laudo histopatológico (07/02/2024). São relatadas múltiplas manifestações graves da doença, incluindo comprometimento anoperineal, suspeita de fístula retovaginal, necessidade de cesariana por complicações da doença. Está em uso de infliximabe 10mg/kg combinado a azatioprina em dose máxima. Uso prévio de mesalazina oral e retal. Cabe mencionar que está preenchido o modelo de laudo da defensoria pública, mas não está disponível história clínica detalhada, com evolução da doença ao longo dos anos e detalhamento dos tratamentos apresentados. Não é apresentado escore objetivo de atividade da doença na vigência do tratamento atual, e não fica claro se em algum momento a paciente alcançou remissão. Pleiteia, neste contexto, acesso jurisdicional ao ustequinumabe como alternativa para Doença de Crohn refratária.
A Doença de Crohn (DC) é uma enfermidade inflamatória crônica de caráter autoimune que acomete o trato gastrointestinal, podendo afetar qualquer segmento desde a cavidade oral até o ânus, com predileção pelo íleo terminal (porção final do intestino delgado) e pelo cólon. Sua evolução natural caracteriza-se por fases alternadas de atividade inflamatória e períodos de remissão clínica (1,2). A apresentação clínica da DC varia significativamente entre os

pacientes: em um extremo, observa-se uma forma leve, sem presença de fístulas ou estenoses, com surtos esporádicos e bom controle sintomático mediante fármacos com leve ação imunomoduladora; no outro extremo, a doença manifesta-se de forma grave, com exacerbações frequentes, formação de fístulas e estenoses intestinais, diarreia de difícil manejo, comprometimento da absorção de nutrientes, internações recorrentes e risco elevado de mortalidade, exigindo o uso de imunossupressores de maior potência (2).

O manejo terapêutico da DC é dividido em duas fases: indução de remissão — voltada ao controle da inflamação ativa em pacientes sintomáticos — e manutenção de remissão — que visa preservar o estado de controle da doença obtido anteriormente. Em quadros mais graves, a fase de indução pode envolver o uso de corticosteroides (como prednisona ou hidrocortisona) ou agentes imunobiológicos, utilizados isoladamente ou em associação com imunomoduladores como a azatioprina ou o metotrexato (1,2). A indicação de imunobiológicos é amplamente reconhecida nas formas moderadas a graves da doença. Esses fármacos são anticorpos monoclonais que atuam especificamente sobre alvos envolvidos na resposta inflamatória autoimune (1,2). Os imunobiológicos de primeira linha atuam contra o fator de necrose tumoral (TNF), sendo representados por infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol. Existem ainda outras classes terapêuticas, como os agentes que inibem as interleucinas 12 e 23, a exemplo do ustequinumabe (1,2).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Crohn relata que inexiste comparação direta entre infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol, logo não se pode sugerir superioridade de um sobre o outro. Entretanto, com base em comparações indiretas por meio de meta-análise em rede, o infliximabe parece ser o agente biológico mais eficaz para a indução de remissão em pacientes sem história de uso prévio (virgens) de imunobiológicos. Por outro lado, o mesmo PCDT cita que pacientes em tratamento de manutenção que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF (1).