



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUBSECRETARIA JURIDICA  
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0353/2018

Rio de Janeiro, 08 de maio de 2018.

Processo nº 0050073-91.2018.4.02.5160,  
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 6ª Vara Federal de São João de Meriti, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Alentuzumabe**.

### I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento (fl. 15), emitido em receituário próprio pelo médico [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) em 14 de março de 2018, o Autor, de 39 anos, apresenta **esclerose múltipla remitente recorrente forma agressiva**. Apresentou em 2004, o primeiro surto da doença, caracterizado por síndrome cerebelar. Em 2013, seu diagnóstico foi confirmado. Posteriormente, seu quadro clínico evoluiu de forma grave e atualmente, mesmo tendo feito uso do medicamento Natalizumabe, seu estado neurológico é definido por desequilíbrio e instabilidade de marcha, distúrbio cognitivo (memória afetada, comportamento agressivo e pensamentos repetitivos) e alterações sensitivas. Atualmente, tem índice de JCV alto, o que implica um alto risco de desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) – uma grave infecção cerebral causada pelo **vírus JC**. Nesse cenário, o Autor não poderá continuar seu tratamento com o medicamento atual – Natalizumabe, por este medicamento causar este tipo de complicação em pacientes que tem este perfil imunológico relacionado ao vírus JC. Assim, o médico assistente, indica com urgência, o início do tratamento com **Alentuzumabe 12mg IV**, no seguinte protocolo:

- Primeiro ano de tratamento: a ser realizado em internação hospitalar – 1 infusão por dia por 5 dias consecutivos, no total de 5 ampolas de **Alentuzumabe**;
- Segundo ano de tratamento: a ser realizado em internação hospitalar – 1 infusão por dia por 3 dias consecutivos, no total de 3 ampolas de **Alentuzumabe**.

O médico assistente acrescentou que o tratamento deve ser iniciado de forma imediata para que o paciente não corra maior risco de ficar paraplégico ou cego. Foi informada a seguinte Classificação Internacional de Doença: (CID-10): **G35 – Esclerose múltipla**.

2. Acostado às fls. 18/19 encontra-se documento médico em impresso da Defensoria Pública da União, emitido em 27 de março de 2018, pelo médico supramencionado, informando que o Autor apresenta diagnóstico de **esclerose múltipla em forma grave** e necessita do medicamento **Alentuzumabe** – não disponibilizado pelo SUS. O médico assistente esclarece que o **Alentuzumabe** não pode ser substituído por outro medicamento disponível devido à gravidade do quadro clínico do Autor e por já ter utilizado outro medicamento de alta eficácia – Natalizumabe (durante 04 anos).

### II – ANÁLISE DA LEGISLAÇÃO





GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUBSECRETARIA JURIDICA  
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

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, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, 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, alterada pela Portaria GM nº 3992, de 28 de dezembro de 2017, alterada por diversas publicações, sendo a mais recente a Portaria GM nº 740, de 27 de março de 2018 dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 3.265, de 1º de dezembro de 2017, alterada recentemente pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018 considera, inclusive, as normas de financiamento e de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. 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).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Portaria nº 027 de 22 de maio de 2013 da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São João de Meriti institui a Relação Municipal de Medicamentos, REMUME - São João de Meriti.

### DA PATOLOGIA

1. A **esclerose múltipla (EM)** é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central, mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18-55 anos de idade, mas casos fora destes limites têm ocorrido. O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteróides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfíncterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido<sup>1</sup>. Esta doença evolui mediante surtos com sintomas motores, sensoriais e sensitivos com lapsos de normalidade que se agravam com o tempo, onde cada surto sintomático vai deixando sequelas que irão progredir, interferindo assim na capacidade de controlar a visão, locomoção, equilíbrio e até funções fisiológicas<sup>2</sup>. Há quatro formas de evolução clínica: remittente-recorrente (EM-RR) ou surto-

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ESCLEROSE-MLTIPLA.pdf>>. Acesso em: 07 mai. 2018.

<sup>2</sup> LIMA, L.S. et al. Neuroplasticidade e sua intervenção na Esclerose Múltipla: desafios. II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde. Disponível em: <[https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO\\_EV071\\_MD1\\_SA9\\_ID486\\_01052017171825.pdf](https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SA9_ID486_01052017171825.pdf)>. Acesso em: 07 mai. 2018.





GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUBSECRETARIA JURIDICA  
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

remissão (EM-SR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP)<sup>1</sup>.

2. A forma remittente-recorrente (EMRR) é a predominante entre pacientes com EM, ocorrendo em 70 a 80% dos casos. Caracteriza-se por exacerbações seguidas por um grau variável de melhora do déficit neurológico, podendo ser completa ou evoluir com uma disfunção sintomática residual. Não há progressão dos déficits entre os surtos<sup>3</sup>.

3. A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma doença do sistema nervoso central, decorrente da infecção de células produtoras de mielina, os oligodendrócitos, pelo poliomavírus humano JC (JCV). O JCV encontra-se disseminado no mundo e pode infectar até 80% na população adulta de grandes centros urbanos. É uma infecção primária que parece ocorrer durante a infância, com o vírus persistindo de forma latente no rim, sem causar nenhum tipo de doença na maioria da população. Em condições de imunossupressão a reativação viral pode ocasionar mutações e o tropismo do JCV por células glias<sup>4</sup>.

### DO PLEITO

1. **Alentuzumabe** é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EM) para diminuir ou reverter o acúmulo de incapacidade física e reduzir a frequência de exacerbações clínicas<sup>5</sup>.

### III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Alentuzumabe possui indicação em bula<sup>5</sup>** para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **esclerose múltipla** (fls. 15 e 18/19). Entretanto, **não se encontra padronizado** em nenhuma lista oficial de medicamentos (Componente Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação através do SUS, no âmbito do Município de São João de Meriti e do Estado do Rio de Janeiro.

2. Para o tratamento da **esclerose múltipla**, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas** para o manejo desta patologia<sup>1</sup> e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) **disponibiliza** através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os seguintes medicamentos: **Betainterferona 1A** [22mcg, 30mcg e 44mcg]; **Betainterferona 1B** [300mcg], **Acetato de Glatirâmer** [20mg], **Azatioprina** [50mg], **Natalizumabe** [300mg] e **Fingolimode** [0,5mg].

3. Destaca-se que o medicamento pleiteado **Alentuzumabe foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC-MS)**, que deliberou em 2017 por **não incorporar** a referida tecnologia no âmbito do SUS para o tratamento da **esclerose múltipla remittente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer**. Inicialmente considerou-se que ainda havia incertezas substanciais em relação à manutenção da eficácia em longo prazo, ao perfil de eventos adversos e fragilidades dos estudos econômicos apresentados. Dessa forma, o conjunto de

<sup>3</sup> ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA. Recomendações Esclerose Múltipla. Ed. OmniFarma, 1ª ed., São Paulo, 2012. Disponível em: <[http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/14491/2240628\\_109700.pdf](http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/14491/2240628_109700.pdf)>. Acesso em: 07 mai. 2018.

<sup>4</sup> AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS. Estudo analisa nova técnica para diagnóstico de doença neurológica. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/estudo-analisa-nova-t%C3%A9cnica-para-diagn%C3%B3stico-de-doen%C3%A7a-neurol%C3%B3gica>>. Acesso em: 07 mai. 2018.

<sup>5</sup> Bula do medicamento Alentuzumabe (Lemtrada®) por Genzyme do Brasil Ltda. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4324632018&pIdAnexo=10565029](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4324632018&pIdAnexo=10565029)>. Acesso em: 07 mai. 2018.





GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUBSECRETARIA JURIDICA  
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

evidências apresentadas não demonstrou que o **Alentuzumabe** seria custo-efetivo para incorporação no sistema de saúde do Brasil. Relatório composto pelas conclusões mencionadas foi submetido a consulta pública, e após a apreciação de contribuições encaminhadas o plenário discutiu as incertezas quanto ao possível benefício em longo prazo, uma vez que não há estudos com período de acompanhamento superior a seis anos, sendo desconhecida a necessidade de retratamento ou real economicidade em longo prazo. Adicionalmente, o demandante alterou a indicação do tratamento do **Alentuzumabe** para a 4ª linha de tratamento, após falha terapêutica ao Natalizumabe; considerando que não foram apresentadas evidências e avaliação econômica de acordo com a nova indicação proposta, o plenário concordou, portanto, que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial<sup>6</sup>.

4. O Protocolo para tratamento da EM conforme PCDT supramencionado (item 2 desta Conclusão) preconiza o Glatirâmer e Betainterferonas como fármacos de primeira escolha. A Azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais, sendo uma opção menos eficaz e utilizada em monoterapia. Nos casos de falhas terapêuticas com as Betainterferonas ou Glatirâmer, recomenda-se que seja iniciado tratamento com o Fingolimode. Por último, apenas nos casos de falha terapêutica com Fingolimode ou contraindicação a este, deve-se prescrever o Natalizumabe<sup>1</sup>.

5. Ainda de acordo com o referido Protocolo, devido ao aumento do risco de desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), os benefícios e riscos do tratamento com Natalizumabe devem ser considerados individualmente pelo médico especialista e pelo paciente: pacientes que tenham todos os três fatores de risco para desenvolver LMP (resultado positivo para anticorpo anti-JCV, mais de 2 anos de tratamento com Natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor) apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LMP. Para pacientes que tenham todos os três fatores de risco, o tratamento com Natalizumabe deve ser continuado somente se os benefícios superarem os riscos<sup>1</sup>.

6. De acordo com Hegen H. e colaboradores, O Natalizumabe é uma terapia eficaz modificadora da doença para pacientes com EM. No entanto, o tratamento com Natalizumabe está associado ao risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma infecção cerebral oportunista causada pelo John Cunningham vírus – JCV. Vários fatores, como o uso prévio de imunossupressores, duração do tratamento com Natalizumabe e especialmente a presença de anticorpos séricos anti-JCV determinam o risco de LMP. Os anticorpos anti-JCV ocorrem em 50-70% dos pacientes com EM e, recentemente, foi relatado que o índice de anticorpos anti-JCV correlaciona-se com o risco de LMP em pacientes com sorologia positiva para JCV<sup>7</sup>.

7. Neste seguimento, cabe resgatar o relato médico (fl. 15), que menciona que o Autor "... tem Index de JCV alto, o que implica um alto risco de desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (...). Nesse cenário, o Autor não poderá continuar seu tratamento com o medicamento atual – Natalizumabe, por este medicamento causar este tipo de complicação em pacientes que tem este perfil imunológico relacionado ao vírus JC".

<sup>6</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – Relatório nº 307. Alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. Abril de 2017. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relat%C3%B3rio\\_\\_Alentuzumabe\\_EMRR\\_FINAL\\_307\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relat%C3%B3rio__Alentuzumabe_EMRR_FINAL_307_2017.pdf)>. Acesso em: 08 mai. 2018.

<sup>7</sup> Hegen H. et al. Stability and predictive value of anti-JCV antibody index in multiple sclerosis: A 6-year longitudinal study. PLoS One. 2017; 12(3). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5358769/>>. Acesso em: 07 mai 2018.





GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUBSECRETARIA JURIDICA  
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

8. Neste caso, cumpre-se informar que o medicamento pleiteado configura uma alternativa terapêutica no tratamento do Autor.

9. Segundo Katsavos e Coles (2018), um estudo clínico de fase dois e dois estudos de fase três estabeleceram eficácia superior do **Alentuzumabe** em relação ao interferon  $\beta$ -1a, em período curto (2 a 3 anos), com melhor redução da taxa de recaída, ocorrência reduzida de deficiências e frequente melhora sustentada. Estudos de longa duração mostraram efeitos duradouros na desaceleração da atrofia cerebral em seis anos, e baixa taxa de recaída em dez anos. Com o pré-requisito de adesão de paciente e médico a um protocolo prolongado de monitoramento da segurança, o **Alentuzumabe** oferece eficácia alta e durável, com administração não frequente<sup>8</sup>.

10. Foi verificada revisão sistemática elaborada pelo Instituto de Saúde Pública da Noruega, publicada em 2016, onde foram comparados os seguintes medicamentos empregados no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente: fumarato de dimetila, teriflunomida, interferon beta, peg-interferon, acetato de glatirâmer, natalizumabe, fingolimode e **Alentuzumabe**. Foi concluído que Alentuzumabe teve o melhor efeito em relação à recaída da doença. Fumarato de dimetila e fingolimode se mostraram os mais efetivos sobre a progressão da doença. Além disso, a análise econômica indicou que Alentuzumabe foi mais efetivo e menos custoso que as outras alternativas. Por fim, foi observado que existe algum grau de incerteza, e são necessárias mais pesquisas em relação a parâmetros de eficácia e epidemiologia, que teriam grande impacto em reduzir a incerteza da decisão<sup>9</sup>.

11. Com relação às reações adversas associadas ao uso do medicamento alentuzumabe, encontram-se descritas em bula como muito comuns, com base em três estudos clínicos: linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, piroxia, fadiga, calafrios, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada e ruborização. Na experiência pós-comercialização, foram verificados outros relatos: ocorrência de eventos autoimunes como neutropenia, anemia hemolítica, hemofilia adquirida, doença anti-GBM e doença da tireoide; fenômenos autoimunes graves e algumas vezes fatais, incluindo anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia autoimune, anemia aplástica, síndrome de Guillain-Barré e polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória, relatados em pacientes sem esclerose múltipla (EM); reações associadas a infusão em pacientes sem EM, em doses maiores e mais frequentes que as usadas em EM; infecções virais, bacterianas, por protozoários e fúngicas graves e algumas vezes fatais foram relatadas em pacientes sem EM, em doses maiores e mais frequentes que as usadas em EM; reações graves de sangramento relatados em pacientes sem EM; reações graves de sangramento em pacientes sem EM; insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e fração de ejeção diminuída, relatadas em pacientes sem EM tratados com alentuzumabe, previamente tratados com agentes potencialmente cardiotoxicos; distúrbios linfoproliferativos associados com o vírus *Epstein-Barr*. Foi relatado na bula que se trata de medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos<sup>8</sup>.

12. Em consulta ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME), da SES-RJ, verificou-se que o Autor está cadastrado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para recebimento do

<sup>8</sup> KATSAVOS S.; COLES, A. Alentuzumab as treatment for multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29500306>>. Acesso em: 08 mai. 2018.

<sup>9</sup> NORWEGIAN INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH. Medicines used for multiple sclerosis – a health technology assessment. 2016. Disponível em: <

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0098781/pdf/PubMedHealth\\_PMH0098781.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0098781/pdf/PubMedHealth_PMH0098781.pdf)>. Acesso em: 08 mai. 2018.





GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUBSECRETARIA JURIDICA  
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

medicamento: **Natalizumabe 300mg** (frasco-ampola), tendo efetuado a última retirada no dia 05 de março de 2018, no polo RIOFARMES.

13. Tendo em vista que o **Alentuzumabe** não se encontra padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos (Componente Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação através do SUS, no âmbito do Município de São João de Meriti e do Estado do Rio de Janeiro, o mesmo não está disponível para entrega imediata.

14. Cabe destacar que, de acordo com a bula do medicamento, os exames de laboratório devem ser conduzidos em intervalos periódicos por até quarenta e oito meses depois do último ciclo de tratamento de **Alentuzumabe**, a fim de monitorar os sinais iniciais de doença autoimune<sup>5</sup>. Deste modo, destaca-se a importância do Autor realizar avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que o plano terapêutico pode sofrer alterações.

15. Por fim, salienta-se que atualmente não está disponível no SUS medicamento similar ao pleiteado Alentuzumabe, ou outro que possa ser utilizado como alternativa.

É o parecer.

À 6ª Vara Federal de São João de Meriti, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

JULIANA PEREIRA DE CASTRO  
Farmacêutica  
CRF-RJ 22.383

MARINA GABRIELA DE OLIVEIRA  
Médica  
CRM-RJ 5291008-2

MARCELA MACHADO DURAO  
Farmacêutica  
CRF-RJ 11517  
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ  
Assessor-chefe  
CRF-RJ 10.277  
ID. 436.475-02

ESTADO DO RIO DE JANEIRO