



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 1161/2018

Rio de Janeiro, 28 de dezembro de 2018.

Processo nº 5050550-12.2018.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
representado por [REDACTED]
Júnior.

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 23ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Ruxolitinibe** (Jakavi®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos do Hospital Federal dos Servidores (Evento 1_OUT2, págs. 6 a 8), emitidos em 26 e 20 de dezembro de 2018, pela alergista [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) o Autor, 03 anos de idade, está internado na enfermaria de Pediatria do Hospital dos Servidores do Estado – RJ desde 29 de agosto de 2018. Apresenta uma doença conhecida como **IPEX-símile (Síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X)**. O Autor apresenta quadro de **enterocolopatia crônica**, com **desnutrição grave** e **diabetes mellitus tipo I** de difícil controle. Além disso tem **imunodeficiência**, com história de várias infecções e internações em leitos de UTI. Necessita de suporte nutricional contínuo com terapia enteral e reposição de várias vitaminas, reposição de bicarbonato para correção de uma acidose tubular renal, insulina para tratamento do diabetes, e vigilância contínua para detecção de novos episódios infecciosos.
2. Durante a investigação diagnóstica, foi realizada avaliação genética que evidenciou **mutação com ganho de função no STAT1 (transdutor de sinal e ativador de transcrição 1)**. Esta mutação é rara, gerando fenótipos clínicos variados que incluem imunodeficiências combinadas complexas, geralmente com candidíase mucocutânea crônica, doenças autoimunes, complicações neoplásicas e aneurismas. O manejo desta doença é difícil, sendo objeto de estudo de alguns grupos de pesquisa. Estudo multicêntrico que analisou o transplante de medula óssea como opção terapêutica para esses pacientes mostrou que o prognóstico geralmente não é favorável, com sobrevivência de aproximadamente 40% dos casos. Sendo assim, novas abordagens estão sendo pesquisadas. Dentro dessas novas possibilidades de tratamento, foi investigado o uso do **Ruxolitinibe** (Jakavi®), já existem alguns relatos de casos de pacientes com ganho de função de STAT1, evidenciando resposta bastante favorável ao tratamento, com melhora da autoimunidade e das infecções de repetição após semanas do uso.
3. Assim, considerando o exposto e ressaltando a gravidade do caso e a ausência de alternativas terapêuticas viáveis, foi indicado o uso do medicamento **Ruxolitinibe** (Jakavi®), ainda por período indeterminado, buscando o tratamento do mesmo da melhor forma possível. Com o tratamento espera-se que haja melhora da função intestinal com recuperação nutricional, além do controle da acidose e das infecções, tornando possível a alta do paciente.



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

Caso contrário permanecerá recaído e em risco de evolução clínica desfavorável com alta morbimortalidade. Foi prescrito o medicamento:

- **Ruxolitinibe 5mg** (Jakavi[®]) – tomar ½ comprimido via oral, 01 vez ao dia, todos os dias.

II - ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

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 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 por diversas publicações, sendo a mais recente a Portaria GM nº 3.550, de 01 de novembro 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, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas 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 Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, atualizada pela Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DA PATOLOGIA

1. A **síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX)** é uma síndrome de imunodeficiência primária rara, de herança recessiva, que afeta lactentes do sexo masculino. É uma síndrome que decorre de mutações no gene *forkhead box protein 3 (FOXP3)*, localizado no cromossomo Xp11.23. Este cromossomo codifica um fator de transcrição que regula o desenvolvimento das células T CD4+ CD25+, células T reguladoras (Treg) no timo, que estão envolvidas na homeostase imune e na proteção contra autoimunidade. A doença cursa com uma enteropatia perdedora de proteínas, diarreia refratária, dermatite eczematosa crônica, poliendocrinopatias, níveis elevados de imunoglobulina E total (IgE total) e, geralmente, com a presença de autoanticorpos. Pode ainda



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

cursar com citopenia, nefropatias, hepatopatias, níveis elevados de imunoglobulina A (IgA), alergias alimentares e infecções graves recorrentes. Os casos mais graves são caracterizados pelo início precoce de uma tríade de manifestações clínicas: diarreia secundária à enteropatia autoimune, Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e eczema. Podemos observar outras manifestações tais como: citopenias, doenças renais, hepática, alergias alimentares com níveis extremamente elevados de IgE e uma intensa eosinofilia periférica. A DM 1 ocorre secundariamente à destruição das ilhotas pancreáticas por infiltração de células T6, podendo manifestar-se antes ou após o aparecimento da enterite. Usualmente, ocorre em lactentes jovens e crianças, podendo ser fatal naqueles sem tratamento apropriado.¹

DO PLEITO

1. O **Ruxolitinibe** (Jakavi®) é um agente antineoplásico, inibidor de proteina-quinase, inibidor seletivo das Janus Quinases Associadas (JAKs) JAK1 e JAK2. Está indicado no tratamento de pacientes com Mielofibrose e Policitemia vera².

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se a Autor, 03 anos de idade e diagnóstico de **síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX)**, uma doença rara, onde possui solicitação médica para uso do medicamento **Ruxolitinibe** (Jakavi®) - (Evento 1_OUT2, págs. 6 a 8).

2. Considerando a doença do Autor, verificou-se que, até o momento não se encontra disponível Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para o tratamento da **síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX)**,³ e, portanto, não há lista oficial de medicamentos fornecidos pelos SUS, para o manejo da referida doença³.

3. De acordo com a bula do **Ruxolitinibe** (Jakavi®) - documento aprovado pela ANVISA, o medicamento não possui indicação clínica descrita, para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX)**, conforme elucidado no documento médico (Evento 1_OUT2, págs. 7 e 8).

4. A **IPEX** caracteriza-se por alteração rara da regulação auto-imune que resulta doenças auto-imunes de início precoce, envolvendo pâncreas, tireóide, intestino com diarreia secretora grave, eczema e anemia. O diagnóstico e o tratamento das doenças componentes das poliendocrinopatias e da IPEX são semelhantes ao da patologia na forma isolada⁴.

¹MOREIRA, I.F. et al. Síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX): a importância da história familiar para o diagnóstico precoce. Braz J Allergy Immunol. 2017;1(3):311-315. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=797>. Acesso em: 28 dez. 2018.

²Bula do medicamento Ruxolitinibe (Jakavi®) por Novartis Biociências SA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5929392018&pIdAnexo=1063677>. Acesso em: 28 dez. 2018.

³BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt>. Acesso em: 28 dez. 2018.

⁴QUEIROZ, M. S. - Diabetes melito tipo 1 no contexto das poliendocrinopatias auto-imunes - Arq Bras Endocrinol Metab vol.52 no.2 São Paulo Mar. 2008 – Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000200007&lang=pt> Acesso em 28 dez 2018



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

5. A abordagem terapêutica da **síndrome IPEX** atualmente não é padronizada, porque o número de casos relatados é limitado e faltam estudos multicêntricos que comparem diferentes estratégias. Assim, o manejo desses pacientes é baseado em experiências isoladas. Os tratamentos atuais disponíveis para pacientes com IPEX incluem terapia de suporte, terapia imunossupressora e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). TCTH alogênico é o melhor tratamento até agora disponível. Para os pacientes que não se submetem ao transplante, o tratamento é limitado a terapias de suporte, incluindo suporte nutricional e terapia de reposição para doenças endócrinas, e a combinação de múltiplas drogas imunossupressoras, sem controle permanente de autoimunidade na maioria dos pacientes. Na ausência de tratamento curativo com transplante de células-tronco hematopoiéticas, a síndrome IPEX pode ser fatal nos primeiros 2 anos de vida sem tratamento imunossupressor¹.
6. Relata-se que os inibidores de JAKs (**ruxolitinibe**) corrigem os defeitos que causam hiperativação da via de transdução de sinal JAK-STAT, como nas síndromes de mutação GOF de **STAT1** ou STAT3, representando uma terapia direcionada para controlar a doença por um longo tempo também em pacientes gravemente afetados onde o transplante de células-tronco hematopoiéticas não está disponível⁵.
7. Convém ressaltar que está previsto na bula² do medicamento pleiteado **Ruxolitinibe** (Jakavi[®]), sua utilização somente em pacientes **adultos acima de 18 anos**. Destaca-se que o Autor nasceu em 15 de novembro de 2015 (Evento 1_OUT2, pág. 1) e, portanto, apresenta, **03 anos**.
8. Assim, considerando que a bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária não abrange a faixa etária do Autor, e considerando que dados de eficácia e segurança para diversos medicamentos utilizados em crianças são escassos⁶, neste caso, cumprе complementar que cabe ao profissional assistente determinar de acordo com a avaliação individual e sua vivência clínica, a utilização do referido medicamento.
9. Ademais, o número limitado de referências científicas, à luz da medicina baseada em evidências, que justifiquem o uso do **Ruxolitinibe** no quadro clínico do Autor, impedem este núcleo de inferir com segurança a cerca da indicação do medicamento pleiteado.
10. No que tange à disponibilização no âmbito do SUS, informa-se que **Ruxolitinibe** (Jakavi[®]) **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro.
11. Destaca-se que o medicamento pleiteado **Ruxolitinibe** (Jakavi[®]) ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC para o tratamento de síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX), patologia que acomete o Autor.
12. Por fim cumprе esclarecer que, até a presente data, nas listas oficiais de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de

⁵ GAMBINERI, E; Immunodeficienze e disregolazione immunitaria: dalla definizione genetica alla medicina di precisione – Sociedade Italiana de Pediatria - ottobre-dicembre 2017 • Vol. 47 • N. 188 • Pp. 243-252 – Disponível em: <https://www.sip.it/wp-content/uploads/2017/12/01C_Gambineri.pdf> Acesso em 28 dez 2018

⁶ JOSEPH, P. D.; CRAIG, J. C.; CALDWELL, P. H. Y. Clinical trials in children. Br J Clin Pharmacol, v. 79, n. 3, p. 357-369, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345947/>>. Acesso em: 28 dez. 2018.

⁷ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#R>>. Acesso em: 28 dez. 2018.



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

Janeiro, não constam tratamento medicamentoso ou medicamento com a mesma eficácia e de menor custo que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento pleiteado **Ruxolitinibe** (Jakavi®).

É o parecer.

A 23ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

MARCELA MACHADO DURAQ
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11617
ID 4.216.255-6

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

ESTADO DO RIO DE JANEIRO