



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0927/2019

Rio de Janeiro, 27 de setembro de 2019.

Processo nº 5042104-83.2019.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 5º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Infliximabe 100mg**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente Parecer Técnico foram considerados os documentos mais recentes acostados ao Processo, com identificação do Autor e do profissional emissor.

2. De acordo com documentos médicos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e formulário do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Evento 1_LAUDO6, pág. 1), e (Evento 1_RECEIT8, págs. 2 a 4), emitidos em 03 de abril e 13 de março de 2019 e 18 de outubro de 2018, pelos médicos

e

o Autor acompanhado pelo serviço de oftalmologia do referido com hospital, com diagnóstico de **cegueira legal** em ambos os olhos em decorrência de **sequela de uveíte posterior secundária à doença de Behçet**. Ao exame oftalmológico apresenta acuidade visual de olho direito conta dedos a 1 metro (pior que 20/400) e olho esquerdo de percepção luminosa. Pseudofácico em ambos os olhos. À Fundoscopia apresenta atrofia de EPR com vasos fantasmas e isquemia retiniana. Prognóstico reservado. Autor necessita de acompanhante para locomoção. Foi relatado que o Autor apresenta **úlceras orais, poliartrite e uveíte recorrente**. Já fez uso de **ciclosporina** e **Infliximabe**. Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **M35.2 – Doença de Behçet, H54.0 – Cegueira, ambos os olhos e H30.1 – Inflamação corrorretiniana disseminada**, e prescrito o medicamento:

- **Infliximabe 100mg** – aplicar 03 frascos por via endovenosa de 8/8 semanas, conforme protocolo.

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, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º 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.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, 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 5.743, de 14 de março de 2019 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 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **Doença de Behçet (DB)** é uma é uma vasculite sistêmica que pode ser definida na fronteira entre a doença autoimune e autoinflamatória. As formas clínicas incluem Behçet Mucocutâneo, Behçet Ocular, Vasculobehçet, Neurobehçet, Behçet Intestinal, Behçet Cardíaco¹. Caracteriza-se por episódios recorrentes de **úlceras orais e genitais, lesões oculares e cutâneas**, bem como lesões vasculares, articulares, gastrointestinais ou neurológicas. Embora a sua etiologia seja desconhecida, crê-se que se deva a um processo autoimune desencadeado por uma infecção ou agente ambiental em indivíduos geneticamente predispostos. O alelo HLA-B51, localizado no cromossoma 6p, tem sido associado à doença².
2. Há muitas formas de repercussão da DB no olho, sendo a **uveíte posterior** a mais frequente. A uveíte, a trombose vascular, a nevrite óptica ou a retinite podem não ser DB, mas sim uveíte primária, espondiloartropatia, síndrome de reiter, Lupus ou síndrome Antifosfolípido. ¹
3. O diagnóstico da doença de Behçet pode ser difícil e por vezes atrasado, uma vez que as várias manifestações da doença podem surgir espaçadas por anos. O envolvimento ocular ocorre em 30-70% dos doentes com Behçet, geralmente nos primeiros 2-3 anos após os sintomas iniciais da doença, apesar de, poder ser o sinal inicial da doença em 10-15%. O acometimento ocular pode ocorrer sob a forma de uveíte e em casos mais raros episclerite e queratite. A uveíte anterior é tipicamente não granulomatosa, com hipopion móvel podendo ocorrer em 1/3 dos doentes. O envolvimento do segmento posterior, mais comum no sexo masculino, é caracterizado por episódios recorrentes de vasculite retiniana oclusiva, que afeta tanto veias como artérias, vitrite e lesões de retinite. O atingimento ocular é causa significativa de morbidade, podendo provocar

¹FERRAO, Cláudia et al. A nossa regra de ouro na doença de Behçet: tratar a manifestação clínica. Arq Med, Porto, v. 29, n. 3, p. 75-79, jun. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132015000300003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 23 set. 2019.

²COUTINHO, Inês. et al. Doença de Behçet ocular: a nossa realidade. Rev Bras Oftalmol. 2017; 76 (4): 210-12. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbof/v76n4/0034-7280-rbof-76-04-0210.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

cegueira em 25% dos doentes após 10 anos, apesar do tratamento. O tratamento visa o alívio dos sintomas e uma rápida resolução da inflamação, prevenindo ou limitando os danos teciduais, a frequência e gravidade dos episódios para evitar complicações. A escolha da terapêutica a utilizar faz-se de acordo com o órgão envolvido e a extensão e gravidade da doença e o melhor tratamento apenas pode ser planejado num modelo interdisciplinar².

4. A **uveíte** é definida como a inflamação da úvea, camada vascular média dos olhos que pode ser dividida em anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e **posterior** (vítreo, retina, coróide e esclera). Uveítes com acometimento de mais de uma porção uveal são chamadas de pan-uveítes, apresentando geralmente acometimento bilateral. Essa doença ocular inflamatória é causa importante de cegueira (acuidade visual com melhor correção menor que 20/400 ou 0,05) e de baixa visão (acuidade visual com melhor correção entre 20/70 ou 0,3 e 20/200 ou 0,1) no mundo todo. Seu aspecto é bastante variável, podendo abranger desde inflamação ocular primária até uveíte associada à doença inflamatória sistêmica. As uveítes podem ser divididas entre uveítes infecciosas, nas quais o patógeno responsável é identificado e o paciente é submetido ao tratamento antimicrobiano específico, e uveítes não infecciosas³. A **Uveíte posterior** é qualquer forma de retinite, coroidite ou inflamação do disco óptico. O tratamento depende da causa, mas tipicamente é feito com corticoides tópicos ou por injeção local ou sistêmicos com colírio cicloplégico-midriático tópico. Drogas imunossupressoras não corticoides podem ser usadas em casos graves e refratários⁴.

5. A **Cegueira** é uma deficiência visual, ou seja, uma limitação de uma das formas de apreensão de informações do mundo externo - a visão. Há dois tipos de deficiência visual: **cegueira** e baixa visão⁵.

DO PLEITO

1. O **Infliximabe** é um anticorpo monoclonal, que neutraliza a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa) e inibe a ligação do TNF-alfa a estes receptores. Está indicado para o tratamento de Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriásica, Psoríase em placa, Doença de Crohn adulto e pediátrico, Doença de Crohn Fistulizante e Colite ou Retocolite Ulcerativa adulto e pediátrico⁶.

III - CONCLUSÃO

³BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 13, de 11 de setembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes não Infecciosas. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDT-Uveites_SAES.pdf>. Acesso em: 27 set. 2019.

⁴MANUAL MSD. Visão geral da uveíte. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-oftalmol%C3%B3gicos/uve%C3%ADte-e-dist%C3%BArbios-relacionados/vis%C3%A3o-geral-da-uve%C3%ADte>>. Acesso em: 27 set. 2019.

⁵NUNES, S; LOMÔNACO, J.F.B. O aluno cego: preconceitos e potencialidades. Revista Semestral da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional, SP. Volume 14, Número 1, Janeiro/Junho de 2010: 55-64. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pee/v14n1/v14n1a06>>. Acesso em: 23 set. 2019.

⁶Bula do medicamento Infliximabe por Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8180542019&pIdAnexo=11411174>. Acesso em: 23 set. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Infliximabe 100mg possui indicação clínica, que não consta em bula⁵** para o tratamento do **Doença de Behçet** – quadro clínico que acomete o Autor, segundo documento médico (Evento 1_LAUDO6, pág. 1) e (Evento 1_RECEIT8, págs. 2 a 4). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off-label*”.
2. O uso *off-label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia. Porém isso não implica que seja incorreto. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar⁷.
3. Vale destacar que são restritos os medicamentos que possuem aprovação em bula pela ANVISA para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor. Isto posto, cumpre esclarecer que, na prática clínica, constam relatos do uso do medicamento pleiteado no tratamento da **DB⁸**.
4. A escolha do tratamento na **Doença de Behçet** depende do quadro clínico do paciente. Dentre suas manifestações, as oculares, neurológicas, gastrintestinais e lesões de grandes vasos merecem atenção especial e requerem o uso de corticosteroides em altas doses e de imunossupressores⁷.
5. O uso de **Infliximabe** para o manejo desta doença foi motivado por diferentes manifestações refratárias da **DB** nos casos relatados pela literatura, incluindo manifestações mucocutâneas, gastrintestinais, articulares, oculares e neurológicas. Em todos os casos analisados, houve remissão completa do quadro após a infusão do fármaco. Alguns estudos abertos estão sendo conduzidos para se avaliar o efeito a longo prazo do uso do **Infliximabe** na **DB⁷**.
6. De acordo com consenso internacional de diagnóstico e manejo da **doença de Behçet com acometimento neurológico** (2014), a Azatioprina é capaz de prevenir inflamação do segundo olho após o primeiro episódio ocular. Estudos mostraram que **Infliximabe** foi eficaz no tratamento da **DB** ocular e neurológica refratárias, atingindo desfechos favoráveis, com benefício continuado nos estudos de acompanhamento por períodos de 1 ano e 4 anos. Adalimumabe também

⁷BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. Registro de medicamentos. Como a Anvisa vê o uso *off label* de medicamentos. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352702&_101_ty pe=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dlabel%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true>. Acesso em: 23 set 2019.

⁸SOUZA, A. W. S., et al. Tratamento com infliximabe da doença de Behçet ativa. Rev. Bras. Reumatol., v.45, n.2, São Paulo, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042005000200009>. Acesso em: 23 set. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

foi reportado como uma alternativa eficaz ao Infiximabe. Até a publicação do estudo, a experiência com **Infiximabe** era consideravelmente maior em relação a outros agentes anti-TNF⁹.

7. Em centro de registro da Cochrane foi observado estudo relativo ao manejo da **doença de Behçet** com acometimento vascular refratária com medicamentos anti-TNF, foi concluído que na série de casos analisada os inibidores de TNF alcançaram remissão clínica com 3 meses em todos os pacientes e remissão sustentada foi observada na maioria deles, após 14 meses¹⁰.

8. Quanto à disponibilização através do SUS, **Infiximabe** é disponibilizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Contudo, os medicamentos deste Componente somente serão autorizados e disponibilizados aos pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e conforme o disposto na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 (Título IV) e na Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS. Com este esclarecimento, elucida-se que a dispensação do medicamento **Infiximabe 10mg/mL, não está autorizado** para as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10) informadas nos documentos médicos acostados aos autos: **M35.2 – Doença de Behçet, H54.0 – Cegueira, ambos os olhos e H30.1 – Inflamação corrorretiniana disseminada** (Evento 1_LAUDO6, pág. 1) e (Evento 1_RECEIT8, págs. 2 a 4). Portanto, o acesso a este medicamento, **por vias administrativas, neste caso, é inviável.**

9. Acrescenta-se que o Ministério da Saúde não publicou Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹¹ que verse sobre **Doença de Behçet**. Portanto, não foram publicadas listas de medicamentos que possam ser aplicadas nestas circunstâncias.

10. Até o momento o medicamento **Infiximabe não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor - **Doença de Behçet**¹².

11. Contudo, insta mencionar que o Autor possui **cegueira legal** em ambos os olhos em decorrência de **sequela de uveíte posterior secundária à doença de Behçet**. Portanto, acrescenta-se que para o tratamento da **Uveíte**, o Ministério da Saúde publicou a Portaria Conjunta nº 13, de 11 de setembro de 2019³, a qual dispõe sobre o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) das Uveítes não Infeciosas**, e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde (SES-RJ) disponibiliza, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios preconizados pelo referido protocolo ministerial, conforme o disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS, os seguintes medicamentos: Azatioprina 50mg (comprimido) e Ciclosporina 10mg, 25mg, 50mg e 100mg (cápsula) e solução oral 100mg/mL.

⁹ KALRA, S., et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. J Neurol., v. 261, p. 1662-1676, 2014. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155170/pdf/415_2013_Article_7209.pdf>. Acesso em: 23 set. 2019.

¹⁰ COCHRANE LIBRARY. Central Register of Controlled Trials. Management of refractory vascular behçet's disease with TNF inhibitors: a retrospective multi-center case series. Rheumatology, v. 58, supl. 2, 2019. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01953991/full>>. Acesso em: 23 set. 2019.

¹¹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 23 set. 2019.

¹² BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#1>>. Acesso em: 23 set. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

12. Destaca-se que no PCDT citado³ encontra-se descrito que o tratamento das **uveítes não infecciosas** deve ser iniciado com o uso de medicamentos glicocorticoides, representados pela prednisona. Em situações especificadas pode ser necessária a utilização de imunossuppressores, que servem como redutores da dose ou poupadores de glicocorticoides e adjuvantes no controle inflamatório. É previsto o uso do imunossupressor ciclosporina, do antimetabólito Azatioprina e do imunossupressor biológico antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) Adalimumabe³.

13. Em caráter informativo elucida-se que o medicamento **Adalimumabe** solução injetável 40mg, da mesma classe terapêutica do pleito Infiximabe, foi incorporado ao SUS pela CONITEC, para o tratamento da **uveíte não infecciosa ativa** (quadro clínico apresentado pelo Autor), conforme disposto no PCDT mencionado³. Contudo, o **Adalimumabe ainda não está disponível** para o tratamento de pacientes com **Uveítes não Infecciosas** no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

14. De acordo com o descrito nos documentos médicos, o Autor **“já fez uso de ciclosporina e Infiximabe”** (Evento 1_LAUDO6, pág. 1), e (Evento 1_RECEIT8, págs. 2 a 4).

15. Por fim, informa-se que em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME), da SES/RJ, foi verificado que o Autor **esteve cadastrado** no CEAF para retirada do medicamento **Infiximabe 10 mg/ml injetável** (frasco-ampola com 10 ml), atualmente consta como **cadastro encerrado** e a **última dispensação** realizada ao Autor foi em 22/02/2019.

É o parecer.

Ao 5º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, 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


CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680


MARCELA MACHADO DURAÓ
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

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