



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0478/2020

Rio de Janeiro, 12 de junho de 2020.

Processo nº 5034475-24.2020.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
representada por [REDACTED]

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 **Tacrolimo 1mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento do Hospital da Criança (Evento 1_ANEXO2, págs. 8 e 74), emitido em 18 de maio de 2020, pela médica [REDACTED] a Autora, 14 anos, é portadora de **hepatite autoimune**, com diagnóstico desde 2013, apresentando corticoresistência - não tolera a redução da dose de Prednisona, evoluindo com vários efeitos colaterais decorrentes da corticoterapia prolongada, como hirsutismo, sobrepeso e acantose. Devido ao exposto necessita fazer uso contínuo de **Tacrolimus 2mg/dia**, por tempo indeterminado, afim de controlar a atividade inflamatória hepática e permitir menor uso de Prednisona, poupando a paciente dos efeitos colaterais descritos, e impedindo a progressão da doença hepática. Foi citada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **K75.4 - Hepatite autoimune**.

2. Em formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento 1_ANEXO2, págs. 9 a 13), emitido em 03 de junho de 2020, pela médica [REDACTED] a Autora apresenta **hepatite autoimune**, com dose máxima de Azatioprina e com corticoide em uso crônico sem conseguir controlar a doença. Está em uso de **Tacrolimus** que obtém sob forma de doação irregularmente para controlar a doença. Foi relatado que a eficácia do tratamento padronizado pelo SUS foi regular, o uso da Azatioprina fornecida não é suficiente para manter a doença da Autora inativa. Caso não seja submetida ao tratamento indicado pode ter como consequência risco de evolução para cirrose hepática e suas complicações como ascite, encefalopatia, hepatocarcinoma e óbito. Foi citada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **K75.4 - Hepatite autoimune**, e prescrito, em uso contínuo, o medicamento:

- **Tacrolimus 1mg**. – 03 comprimidos de 12/12 horas.

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.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. 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).
6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento 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.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
8. 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 **Hepatite Autoimune (HAI)** é uma doença necroinflamatória crônica do fígado, cujos agentes desencadeadores ainda não estão estabelecidos. A fisiopatologia da doença é pouco conhecida, provavelmente decorrente da interação entre predisposição genética e agente desencadeador externo (infeccioso, drogas ou toxinas). A cirrose hepática está presente em frequência variável na apresentação da doença; em geral, mais de 30% dos pacientes têm cirrose na biópsia inicial e em crianças esse número pode atingir 50%. A HAI não tratada apresenta mau prognóstico, com taxas de sobrevivência em cinco e 10 anos de 50% e 10%, respectivamente. Até 40% dos pacientes com doença grave não tratada evoluem para óbito dentro de seis meses do diagnóstico e há evolução para cirrose hepática em ao menos 40% dos sobreviventes. O perfil de positividade dos autoanticorpos permite a classificação da HAI em tipos com características bioquímicas, clínicas, sorológicas e imunogenéticas mais homogêneas. A **HAI-1** é caracterizada pela positividade do SMA e/ou ANA. ANA é o anticorpo mais inespecífico da HAI e os padrões na IFI mais comumente encontrados são o homogêneo e o pontilhado, encontrado como marcador isolado em 20% dos pacientes ou em associação com o SMA em até 50%. O SMA é o principal



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

marcador da HAI, presente em 70% dos pacientes em associação com o ANA ou de forma isolada (em cerca de 30%)¹.

DO PLEITO

1. O **Tacrolimo** prolonga a sobrevida do receptor e dos órgãos transplantados em modelos animais de fígado, rins, coração, medula óssea, intestino delgado e pâncreas, pulmão e traqueia, pele, córnea e membros. É indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração. Recomenda-se que tacrolimo seja utilizado concomitantemente com corticosteroides adrenais².

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se a Autora com **hepatite autoimune**, com diagnóstico desde 2013, apresentando corticoresistência - não tolera a redução da dose de Prednisona, evoluindo com vários efeitos colaterais decorrentes da corticoterapia prolongada, e ainda relato médico, que com dose máxima de Azatioprina e com corticoide em uso crônico sem conseguir controlar a doença, e solicitação médica para uso de **Tacrolimus 1mg** (Evento 1_ANEXO2, págs. 8 e 74; 9 a 13).

2. Informa-se que o medicamento pleiteado **Tacrolimo 1mg possui indicação clínica, que não consta em bula**² aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora – **hepatite autoimune**, conforme descrito em documento médico (Evento 1_ANEXO2, págs. 8 e 74; 9 a 13). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.

3. 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 lugar³.

4. A Hepatite Autoimune (HAI) não tratada apresenta mau prognóstico, com taxas de sobrevida em cinco e 10 anos de 50% e 10%, respectivamente. Até 40% dos pacientes com doença grave não tratada evoluem para óbito dentro de seis meses do diagnóstico e há evolução para cirrose hepática em ao menos 40% dos sobreviventes. A sobrevida dos pacientes responsivos ao tratamento é semelhante à da população normal e excede 80% em 20 anos. O tratamento convencional consiste de Prednisona (PD) em monoterapia, na dose de 60mg/d, ou na dose de 30mg/d associada à Azatioprina (AZA) 1-2mg/kg/d, ambos com taxas semelhantes de resposta¹. Destaca-se que até 20% dos pacientes não respondem ou são intolerantes ao tratamento de primeira linha. Uma série de casos prospectiva com 59 pacientes³³ avaliou a resposta destes pacientes ao

¹SOCIIDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Definição e aspectos clínicos: Hepatite autoimune. Disponível em: <http://www.sbhhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_33_FINAL.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2020.

²Bula do medicamento Tacrolimo por EMS S.A. Disponível em: <

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351749619200980/?substancia=22634>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

³ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *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_type=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%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true>. Acesso em: 12 jun. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

uso de micofenolato. Ao total, 59,3% dos pacientes tiveram resposta completa. Nenhum dos pacientes foi não respondedor. Ciclosporina e **tacrolimo** foram avaliados somente em séries de casos e pequenas coortes em adultos e crianças. A melhor e mais recente evidência sobre tratamento de segunda linha da HAI provém de uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais que conclui por benefício da associação de micofenolato mofetila mais prednisona na remissão histológica da doença. Porém, o uso desses medicamentos para essa indicação deve ser analisada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade⁴.

5. Embora os inibidores de calcineurina sejam eficazes para prevenção da rejeição após o transplante hepático, aparentemente são menos eficazes no tratamento de longo prazo de doenças autoimunes complexas como a HAI. Ciclosporina e tacrolimo foram utilizados para tratamento de resgate de curto prazo em casos refratários ao uso de corticoide. O tacrolimo é utilizado no tratamento da HAI desde 1995, em dose que varia de 0,5 mg a 3 mg/dia, com as menores doses utilizadas em pacientes cirróticos. Em experiência com cerca de 40 pacientes houve melhora das enzimas hepáticas em 98% e intolerância ou ausência de resposta em 2%⁵.

6. No que tange à disponibilização através do SUS, **Tacrolimo 1mg 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 **Tacrolimo 1mg, não está autorizado** para a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) informada nos documentos médicos acostados aos autos (Evento 1_ANEXO2, págs. 8 e 74; 9 a 13): **K75.4 - Hepatite autoimune**. Portanto, o acesso a este medicamento, **por vias administrativas, neste caso, é inviável.**

7. Para o manejo da Hepatite autoimune, o Ministério da Saúde publicou a Portaria Conjunta Nº 14, de 9 de maio de 2018, o qual dispõe sobre o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Autoimune**⁴ e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) disponibiliza, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o seguinte medicamento: Azatioprina 50mg (comprimido). A Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ), no âmbito da Atenção Básica, disponibiliza o medicamento Prednisona 5 e 20mg (comprimidos). Segundo relato médico (Evento 1_ANEXO2, págs. 8 e 74; 9 a 13), a Autora já fez uso dos medicamentos elencados no referido protocolo não sendo suficiente para manter a doença da mesma inativa.

8. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME), da SES-RJ, verificou-se que a Autora esteve cadastrada no CEAF para o recebimento do medicamento Azatioprina 50mg (comprimido), tendo efetuado a última retirada em 28 de março de 2016, no Pólo RioFarmes.

⁴BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 14, de 9 de maio de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Autoimune. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_Hepatite_Autoimune.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2020.
⁵SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia Para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune Parte I. Disponível em: < http://sbhepatologia.org.br/pdf/RECOMENDACOES_DA_SBH_PARA_COLESTATICAS_PARTE_I_05_08_2105.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

9. Destaca-se ainda que o medicamento pleiteado **Tacrolimus 1mg** ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento de **hepatite autoimune**, quadro clínico apresentado pela Autora⁶.

10. No que concerne ao valor do medicamento **Tacrolimo 1mg**, no Brasil considerando as regras atualmente vigentes, antes que um medicamento possa ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), que é divulgado no site da ANVISA. A metodologia de precificação adotada pela CMED busca garantir que os preços máximos de entrada de medicamentos novos no país não sejam superiores ao menor preço encontrado numa cesta de nove países e que também não acarretem custo de tratamento mais alto, em comparação às alternativas terapêuticas já existentes para a mesma enfermidade, a não ser que seja comprovada sua superioridade em comparação a elas⁷.

11. O **Preço Fábrica** é o preço máximo de venda que deve ser praticado pelas empresas produtoras, importadoras ou distribuidoras de medicamentos para as farmácias, drogarias, hospitais, clínicas e para os governos. O Decreto nº 4.766, de 26 de junho de 2003 e a Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003 regulamentam a criação, as competências e o funcionamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. A Resolução nº 1, de 26 de março de 2019 dispõe sobre a forma de definição do Preço Fabricante (PF) e do Preço Máximo ao Consumidor (PMC) dos medicamentos em 31 de março de 2019, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, disciplina a publicidade dos preços dos produtos farmacêuticos e define as margens de comercialização para esses produtos.

12. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED o **Tacrolimo 1mg** com 100 comprimidos possui Preço Fábrica o valor de R\$ 351,36 e Preço Máximo de Venda ao Governo o valor de R\$ 439,20⁸.

13. Por fim, quanto à duração do tratamento elucida-se que a **hepatite autoimune** é doença crônica que exige tratamento por tempo indeterminado. Entretanto, é necessário realizar avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que o plano terapêutico pode sofrer alterações.

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.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

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

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

⁶BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#T>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

⁷BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmed/apresentacao/>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

⁸BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos/>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

