



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0796/2020

Rio de Janeiro, 06 de novembro de 2020.

Processo nº 5007668.37.2020.4.02.5110,
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED] neste ato representado por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **5ª Vara Federal** de São João de Meriti, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Micofenolato de Mofetila 500mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos do Hospital Federal de Bonsucesso e formulário do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Evento 1 LAUDO9, págs. 3 a 5), emitidos em 09 de julho de 2020, pelo médico [REDACTED] o Autor apresenta diagnóstico de **síndrome nefrótica por esclerose focal e segmentar tipo NOS corticorresistente** evoluindo com disfunção renal leve com o uso de Ciclosporina A. Biópsia renal percutânea de 02/07/2020 evidencia moderada fibrose intersticial (40-50%) com proporcional atrofia tubular (o que inviabiliza a manutenção da Ciclosporina A), além de ligeiro espessamento da camada média dos vasos arteriais (podendo corresponder a toxicidade medicamentosa pelo inibidor de Calcineurina). Já utilizou Prednisona e Ciclosporina a na dose de 250mg/dia. Há necessidade de conversão de imunossupressor para **Micofenolato de Mofetila** para controle da doença renal. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **N04.0 – Síndrome nefrótica – anormalidade glomerular minor**, e prescrito, o medicamento:

- **Micofenolato de Mofetila 500mg** – dar 1 comprimido de 12/12 horas, uso contínuo.

2. Em laudo de exame do Instituto de Nefropatologia - INP (Evento 1 LAUDO9, págs. 6), assinado em 07 de julho de 2020, pelos médicos [REDACTED] o Autor, 16 anos, com **síndrome nefrótica** corticodependente, evoluindo com resistência tardia. Conclusão: achados compatíveis com **glomeruloesclerose focal e segmentar variante “NOS”** (sem outras especificações).

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 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.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **síndrome nefrótica (SN)** é caracterizada por proteinúria maciça, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia e ocorre pelo aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular. Pode ser dividida em secundária, quando causada por alguma outra doença, ou primária (idiopática). Em crianças, a síndrome nefrótica idiopática (SNI) representa 90% dos casos diagnosticados antes dos 10 anos de idade e 50% dos que se apresentam após essa idade. Apesar de menos frequente, a avaliação inicial deve afastar a presença de causas secundárias, como doenças sistêmicas, infecções, neoplasias e uso de medicamentos. Histologicamente, a SNI revela apagamento difuso dos podócitos à microscopia eletrônica e alterações mínimas à microscopia ótica, sendo então diferenciada em SN por lesões mínimas (SNLM) ou **glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)**. O prognóstico em longo prazo tem melhor correlação com a resposta à terapia com corticosteroide do que com os achados histopatológicos. Os pacientes que respondem à terapia com glicocorticoide têm excelente prognóstico e raramente evoluem para insuficiência renal. Os pacientes com SN podem ser definidos por sua resposta à terapia inicial em sensíveis (SNSC) ou resistentes ao corticosteroide (SNRC). Entre os sensíveis, a maior parte apresenta SNLM, embora a GESF possa ocorrer. Entre os resistentes, a maioria apresenta GESF e a minoria, SNLM. Os que não respondem ao curso inicial de glicocorticoide devem ser submetidos à biópsia



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

renal para determinar o diagnóstico histopatológico e orientar novas indicações terapêuticas¹. A **glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)** é uma podocitopatia na qual a lesão glomerular é causada por alterações intrínsecas e/ou extrínsecas nos podócitos, que levam a apagamento dos pedicelos e esclerose². A **glomeruloesclerose segmentar e focal variante NOS** (not otherwise specified) é a apresentação mais comum, apresenta apenas as lesões segmentares clássicas de esclerose e hialinose. Apresenta achatamento e fusão podocitária de forma variável podendo chegar a grave. Pode se apresentar como síndrome nefrótica ou com proteinúria subnefrótica³.

2. A **Síndrome nefrótica resistente ao corticosteroide (SNRC)** é definida pela ausência de resposta ao tratamento inicial com prednisona oral na dose de 60 mg/m² /dia ou 2 mg/kg/dia por 8 semanas ou prednisona durante 4 semanas, seguido de pulsoterapia com metilprednisolona em 3 doses de 1.000 mg/1,73 m² ou 20-30 mg/kg em dias alternados por 3-6 doses. Nestes casos, a biópsia renal está indicada¹.

DO PLEITO

1. O **Micofenolato de Mofetila (MMF)** é um inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH). Está indicado para: profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos; profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico, na profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se o Autor com **síndrome nefrótica por esclerose focal e segmentar tipo NOS corticorresistente** evoluindo com disfunção renal leve com o uso de Ciclosporina A. Já utilizou Prednisona e Ciclosporina a na dose de 250mg/dia. Há necessidade de conversão de imunossupressor para **Micofenolato de Mofetila 500mg** –1 comprimido de 12/12 horas, uso contínuo, para controle da doença renal (Evento 1_LAUDO9, págs. 3 a 6).

2. Diante o exposto, informa-se que o medicamento pleiteado **Micofenolato de Mofetila 500mg possui utilização clínica, que não consta em bula**⁴ aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento do quadro clínico apresentado pelo Autor – conforme descrito em documentos médicos (Evento 1_LAUDO9, págs. 4 a 6). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 01, de 10 de janeiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_SindromeNefroticaPrimaria_CriançasAdolescentes.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2020.

²SILVA, C.A., et al. Glomeruloesclerose Segmentar e Focal e Nefropatia Membranosa sobrepostas em paciente com Síndrome Nefrótica: relato de caso. Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2020;42(1):113-117. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v42n1/pt_2175-8239-jbn-2018-0239.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2020.

³BARREIRA, A.L. Glomeruloesclerose Segmentar e Focal. III Jornada Fluminense de Nefrologia – 2017. Sociedade de nefrologia do Estado do Rio de Janeiro – SONERJ. Disponível em: <<http://sonerj.org.br/wp-content/uploads/2017/05/GESF.pdf>>. Acesso em: 05 nov. 2020.

⁴Bula do medicamento Micofenolato de Mofetila por EMS S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fm/VisualizarBula.asp>. Acesso em: 05 nov. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

3. Usa-se o termo *off label* para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Engloba variadas situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas; indicações e posologias não usuais; administração do medicamento por via diferente da preconizada; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento⁵.
4. Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013⁶. Contudo, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento **Micofenolato de Mofetila** no tratamento da **síndrome nefrótica**.
5. Neste ponto, cabe esclarecer que o medicamento **Micofenolato de Mofetila (MMF)** é um inibidor da purino-sintetase, que inibe a síntese de linfócitos T e B. Trata-se de um agente imunomodulador. Sua utilização em glomerulopatias é relativamente recente. Na SN dependente de corticosteroide (SNDC) e na SN de recidivas frequentes, o MMF tem sido empregado em associação com doses decrescentes de prednisona, por 12-24 meses. Vem sendo indicado em caso de reações adversas à ciclosporina, como nefrotoxicidade, hipertricose ou hiperplasia gengival, julgadas deletérias à adesão terapêutica de pacientes sensíveis à ciclosporina. **Dados limitados sugerem que o MMF pode prolongar o tempo de remissão em crianças com SNI; no entanto, na maioria dos casos, ocorrem recidivas após a interrupção do tratamento em pacientes dependentes de corticosteroide. Destaca-se ainda que o MMF foi inferior à ciclosporina na prevenção de recidivas; no entanto, pacientes que utilizaram MMF apresentaram melhor função renal.** Embora o MMF pareça ser menos nefrotóxico, mais estudos são necessários para incluí-lo no arsenal terapêutico¹.
6. No que tange à disponibilidade do medicamento pleiteado no SUS, cabe informar que **Micofenolato de Mofetila 500mg é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem 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 ainda conforme a 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. Contudo, **não está padronizado para a doença acomete ao Autor.**
7. Para o tratamento da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes o Ministério da Saúde publicou a Portaria Conjunta Nº 01, de 10 de janeiro de 2018, que dispõe sobre o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes**¹ e, por conseguinte a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza também por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

⁵MINISTERIO DA SAUDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso off label: erro ou necessidade? *Rev. Saúde Pública* [online]. 2012, vol.46, n.2, pp.395-397. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000200026>. Acesso em: 05 nov. 2020.

⁶BRASIL. Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm>. Acesso em: 05 nov. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

(CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios do referido Protocolo, bem como nos das Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS e nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que definem as regras de execução e financiamento do aludido Componente, os seguintes medicamentos: Ciclosporina 25, 50 e 100mg (cápsula) e 100mg/mL (solução oral) e Ciclofosfamida.50mg (comprimido).

8. Acrescenta-se que de acordo com o Protocolo supracitado, inexistem dados que demonstrem um efeito benéfico de agentes alquilantes em crianças com SNRC. Remissões parciais ou completas foram relatadas em 20% dos casos após um curso de ciclofosfamida, o que é semelhante à taxa de remissão espontânea em pacientes não tratados ou naqueles que continuam a receber tratamento com corticosteroide isoladamente. Um estudo randomizado do International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) comparou ciclofosfamida mais prednisona versus prednisona isoladamente em pacientes com SNRC e GESF. A mesma proporção de crianças nos dois grupos entrou em remissão por 6 meses. Portanto, não há evidência que sugira que os agentes alquilantes devam ser indicados no tratamento de crianças com SNRC. Não se recomenda o uso de ciclofosfamida para pacientes com SNRC.¹

9. Em consulta ao Sistema Informatizado de Gestão e Monitoramento de Medicamentos Especializados (SIGME) da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro verificou-se que o Autor **esteve cadastrado (2013-2018)** no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para a retirada do medicamento Ciclosporina 25, 50 e 100mg, tendo efetuado a última retirada de Ciclosporina 25mg em 09 de outubro de 2018, no Duque de Caxias. Em consulta ao HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica⁷, foi observado que em 23 de janeiro de 2020, o Autor solicitou cadastro para recebimento do medicamento Ciclosporina 100mg, em 26 de março de 2020 foi avaliado e no Status LME consta: aguardando autorização. Administrativamente ainda não houve recebimento do referido medicamento.

10. Ressalta-se que o Autor já realizou o tratamento padrão recomendado pelo protocolo clínico, contudo, evoluiu com disfunção renal leve com o uso de Ciclosporina A. Neste caso, considerando os estudos apresentados, as terapias utilizadas, o **Micofenolato de Mofetila** pode representar um opção terapêutica.

12. No que concerne ao valor do medicamento **Micofenolato de Mofetila 500mg**, 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 elas⁸.

⁷BRASIL. Ministério da Saúde. HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica. Disponível em: <<http://horus.saude.gov.br/horus/paginas/especializado/lme/detalhamento1.me.jsf>>. Acesso em: 05 nov. 2020.

⁸BRASIL 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: 05 nov. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

13. De acordo com publicação da CMED⁹, para as aquisições públicas de medicamentos, existem em vigor dois tetos máximos de preços: o Preço Fábrica (PF) e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), onde o PF é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor pode comercializar um medicamento no mercado brasileiro e o PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o PF. O PF deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011. Já o PMVG é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013⁹.

14. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED o **Micofenolato de Mofetila 500mg com 20 comprimidos** possui Preço Fábrica o valor de R\$ 187,17 e Preço Máximo de Venda ao Governo o valor de R\$ 233,96; **Micofenolato de Mofetila 500mg com 30 comprimidos** possui Preço Fábrica o valor de R\$ 280,73 e Preço Máximo de Venda ao Governo o valor de R\$ 350,91; **Micofenolato de Mofetila 500mg com 50 comprimidos** possui Preço Fábrica o valor de R\$ 467,91 e Preço Máximo de Venda ao Governo o valor de R\$ 584,89¹⁰.

É o parecer.

A 5ª Vara Federal de São João de Meriti, 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 DURAO

Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁹BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 05 nov. 2020.

¹⁰BRASIL. 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: 05 nov. 2020.