



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS – FEDERAL Nº 0706/2021

Rio de Janeiro, 27 de julho de 2021.

Processo nº 5010842-87.2021.4.02.5120,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **1ª Vara Federal** de Nova Iguaçu, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Adalimumabe 40mg** e **Metotrexato 25mg**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração deste Parecer Técnico foram analisados os documentos do Hospital Federal dos Servidores do Estado (Evento 1, LAUDO4, Página 2 e Evento 1, LAUDO5, Página 1) emitidos, respectivamente, em 15 de julho de 2021 08 de abril de 2021, pelo médico e pela médica Em síntese, trata-se de Autora com diagnóstico de **arterite de Takayasu tipo 5**, diagnosticada em 2016. Além de apresentar hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e doença renal crônica. Encontra-se em uso de Etanercepte por doação, **Metotrexato (25mg)** por semana) e Prednisona (20mg por dia), porém, mantendo alta atividade de doença. Apresentou evento vascular encefálico isquêmico com transformação hemorrágica em março de 2021, o que acarretou perda de força em membro superior esquerdo. Foi evidenciado aometimento de novos vasos de grande calibre, incluindo a artéria carótida esquerda, que foi totalmente ocluída. Tendo sido prescrito tratamento com **Adalimumabe** na posologia de **40mg** de 15 em 15 dias para controle de atividade de doença. As seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID10) foram citadas: **M31.4 – síndrome do arco aórtico (Takayasu)** e M32.8 – outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico).

**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, 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 Gabinete nº 137/2017 de 02 de junho de 2017, da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de Nova Iguaçu, dispõe sobre a instituição da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME - Nova Iguaçu.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **Arterite de Takayasu (ATK)** é uma vasculite granulomatosa crônica de origem idiopática, que atinge artérias de grande e médio calibres, que afeta primariamente a aorta e seus principais ramos, levando à estenose, oclusão e eventual formação de aneurisma. Devido ao frequente acometimento das artérias subclávias na ATK, pode ocorrer redução ou perda da pulsação em uma ou ambas as artérias radiais e é, por isso, também conhecida como “doença sem pulso”. A ATK é uma doença crônica, progressiva e com alta morbidade. Sua evolução é variável e ocorre em ciclos¹.

2. A classificação das lesões à luz da angiografia revisada na Conferência Internacional de **Arterite de Takayasu**, em 1994, e publicada por Hata divide a doença em subtipos: tipo 1, que acomete ramos do arco aórtico; tipo 2a, que acomete aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos; tipo 2b, idem ao anterior, com inclusão de aorta torácica; tipo 3, acomete aorta torácica, aorta abdominal e/ou artérias renais; tipo 4, acomete aorta abdominal e/ou artérias renais; tipo 5, junção dos tipos 2b e 4 - que acomete aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos, com inclusão de aorta torácica e acomete aorta abdominal e/ou artérias renais².

3. Dado à raridade da **AT**, seu tratamento tem sido baseado em experiências clínicas retrospectivas e em série de casos, pois não há ensaios clínicos controlados e randômicos avaliando a terapêutica nesta entidade clínica. Após a introdução da terapia biológica, novas perspectivas têm surgido para os pacientes com AT refratários aos esquemas terapêuticos tradicionais. Medicamentos imunobiológicos encontram-se entre as novas promessas para tratamento da AT. Os pacientes estudados nas séries de casos que avaliaram o uso desses novos medicamentos

¹ PORTO, C.L.L. et al. Tratamento clínico da arterite de Takayasu. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculuar. Disponível em: <<http://sbacvrj.com.br/novo/artigo/tratamento-clinico-da-arterite-de-takayasu/>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

² PANICO, M.D.B. et al. Arterite de Takayasu: aspectos clínicos e terapêuticos em 36 pacientes. J. Vasc. Bras., vol. 7, nº 2, p. 123-130, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jvb/a/BSsnvscgPvQBtknVtZD5CXK/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 22 jul. 2021.



apresentavam em geral uma doença refratária, a despeito do tratamento com corticosteroides e diferentes imunossuppressores³.

DO PLEITO

1. O **Adalimumabe** é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. Em adultos é destinado ao tratamento de: Artrite Reumatoide, Artrite Psoriásica, Espondiloartrite Axial, Doença de Crohn, Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa, Psoríase em placas, Uveíte e Hidradenite Supurativa. Nesta última, é destinado a reduzir os sinais e sintomas de Hidradenite Supurativa ativa moderada a grave em pacientes adultos, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas⁴.

2. O **Metotrexato** injetável é um fármaco citotóxico utilizado na quimioterapia antineoplásica e em certas patologias não malignas, estando indicado para neoplasias trofoblásticas gestacionais (coriocarcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme); leucemias linfocíticas agudas; câncer pulmonar de células pequenas; câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas); câncer de mama; osteossarcoma; tratamento e profilaxia de linfoma ou leucemia meníngea; terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis; linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt; e Psoríase grave⁵.

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se a Autora portadora de **arterite de Takayasu**, diagnosticada em 2016. Encontra-se em uso de Etanercepte por doação, **Metotrexato (25mg por semana)** e Prednisona (20mg por dia), porém, mantendo alta atividade de doença. Tendo sido prescrito tratamento com **Adalimumabe** na posologia de **40mg** de 15 em 15 dias para controle de atividade de doença.

2. A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa crônica que envolve a aorta e seus principais ramos. Corticosteróides e imunossuppressores vêm sendo utilizados na prática clínica diária. Diferentes estudos observacionais descrevem a resposta de pacientes com AT ao uso de corticosteróides, **metotrexato**, azatioprina e ciclofosfamida³. Deste modo, o uso do **metotrexato**, embora não previsto em bula, caracteriza-se como *off-label* no tratamento da Arterite Takayasu.

3. Ante o exposto, embora tenha sido pleiteado o medicamento **Metotrexato 25mg**, informa-se que conforme os laudos acostados (Evento 1, LAUDO4, Página 2 e Evento 1, LAUDO5, Página 1), não ficou claro se a Autora vai continuar o uso deste fármaco em sua terapêutica, já que foi relatado que a Demandante mantém alta atividade da doença com o tratamento vigente: Etanercepte, Metotrexato (25mg por semana) e Prednisona (20mg/dia). Necessitando iniciar tratamento com o imunobiológico da classe anti-TNF Adalimumabe para controle da atividade de doença. Assim, **sugere-se que seja emitido novo documento esclarecendo se o Metotrexato ainda faz parte do esquema terapêutico da Autora.**

³ SOUZA, A.W.S. et al. Tratamento da Arterite de Takayasu. Revista Brasileira de Reumatologia, v(46), supl.1, p:2- 7,2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbr/v46s1/a02v46s1.pdf>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

⁴ Bula do medicamento Adalimumabe (Humira[®]) por AbbVie Farmacêutica Ltda. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351068850201478/?nomeProduto=humira>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

⁵ Bula do medicamento Metotrexato (FAULDMETRO[®]) por Libbs Farmacêutica Ltda. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351191618200614/?nomeProduto=FAULDMETRO>>. Acesso em: 22 jul. 2021.



4. No que tange à indicação do pleito **Adalimumabe 40mg**, cumpre informar que o uso deste medicamento no tratamento da Autora, nas condições descritas pelo médico assistente, também se caracteriza como *off-label*.

5. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. 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. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁶.

6. 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 2013. Contudo, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento **Adalimumabe** e **Metotrexato** no tratamento da **arterite de Takayasu**.

7. **Adalimumabe e Metotrexato não foram avaliados** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS para o tratamento da Arterite de Takayasu.

8. Considerando que o uso *off-label* é uma prática clínica em muitos casos correta, este Núcleo buscou por evidências científicas para avaliar a indicação de **Adalimumabe** no tratamento da Arterite de Takayasu.

9. Tendo em vista os níveis aumentados de TNF-Alpha nos pacientes portadores de Arterite de Takayasu, principalmente durante a fase ativa da doença, os agentes imunobiológicos anti-TNF (ex.: **Adalimumabe**) podem ser uma alternativa em pacientes refratários ao tratamento convencional¹.

10. Em 2019 foi publicada uma revisão narrativa sobre os avanços no tratamento da Arterite de Takayasu. Nela é descrito que estudos do tipo série de casos mostraram que os imunossuppressores imunobiológicos, tais como fármacos anti-TNF alfa (**Adalimumabe**) e o Tocilizumabe, podem ser úteis no tratamento de pacientes com Arterite de Takayasu refratária aos imunossuppressores convencionais.

11. Ressalta-se que a Sociedade Europeia de Reumatologia (EULAR), em 2018, publicou diretrizes para o tratamento da Arterite de Takayasu, nas quais há a orientação de que a referida condição deve ser tratada com o uso de corticoides em altas doses associados a imunossuppressores convencionais e, em caso de refratariedade, ou em caso de recidiva da doença após a redução nas doses do corticoide, pode ser considerada a troca dos imunossuppressores convencionais por imunossuppressores imunobiológicos, tais como o Adalimumabe e o Tocilizumabe .

12. Em geral, a evidência é favorável para o uso do medicamento anti-TNF em pacientes refratários ao tratamento convencional⁷.

13. **Considerando o exposto, informa-se que foram encontradas evidências científicas que apoiam o uso do Adalimumabe no tratamento da Arterite de Takayasu.**

⁶ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2021.

⁷ Misra et al. Recent advances in the management of Takayasu arteritis. Int J Rheum Dis. 2019 Jan;22 Suppl 1:60-68. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30698358/>>. Acesso em: 22 jul. 2021.



14. Contudo, é recomendado que a Autora faça avaliações médicas periódicas de forma a acompanhar a efetividade do medicamento em quadro clínico.

15. Quanto à disponibilização pelo SUS, informa-se que o **Adalimumabe 40mg**, assim como o **Metotrexato 25mg são fornecidos** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) elaborados pelo Ministério da Saúde, atendendo, também, ao 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. Os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) contempladas. Assim, **a patologia da Demandante – Arterite de Takayasu, representada pela CID-10: M31.4, não está dentre as contempladas para a retirada destes medicamentos por meio do CEAF, impossibilitando a obtenção desses de forma administrativa.**

16. Cumpre informar que os medicamentos pleiteados apresentam registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

17. Destaca-se que **não há** um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da Arterite de Takayasu.

18. No que concerne ao valor dos medicamentos **Adalimumabe 40mg** e **Metotrexato 25mg**, informa-se que no Brasil para um medicamento 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)⁸.

19. De acordo com publicação da CMED⁹, o **Preço Fábrica (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, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (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 2013.

20. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED¹⁰.

Medicamentos	Preço Fábrica	Preço Máximo de Venda ao Governo
Adalimumabe 40mg	R\$ 2395,20	R\$ 1879,51
Metotrexato 25mg fr. 2mL	R\$ 21,63	R\$ 16,97

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/cmmed/apresentacao>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

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: 22 jul. 2021.

¹⁰BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/anos-antiores/arquivos/lista_conformidade_2021_06_v1.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2021.



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

21. Por fim, quanto à solicitação da Defensoria Pública do Estado do Rio de Janeiro (Evento 1, INIC1, Página 6, item “DOS PEDIDOS”, subitens “c” e “e”) referente ao provimento de “... *bem como de todos os remédios prescritos no decorrer do tratamento da enfermidade da Autora*”, vale ressaltar que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem emissão de laudo que justifique a necessidade dos mesmos, uma vez que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias em saúde pode implicar em risco à saúde.

É o parecer.

**À 1ª Vara Federal de Nova Iguaçu, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro,
para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.**

ALINE ROCHA S. SILVA

Farmacêutica
CRF-RJ 14.429
ID. 4357788-1

Assinatura manuscrita de Marcela Machado Duraó.

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