



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 1103/2022

Rio de Janeiro, 13 de outubro de 2022.

Processo nº 5005882-11.2022.4.02.5102
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 1ª **Vara Federal de Niterói**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Nintedanibe 150mg** e **Micofenolato de Mofetila 500mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Evento 1, LAUDO4, Páginas 1 a 2) emitidos em 05 de abril de 2022 pelo médico e o documento médico (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), não datado, emitido em impresso próprio pela médica , a Autora, 32 anos, apresenta diagnóstico compatível com **esclerose sistêmica difusa**, com espessamento cutâneo, esclerodactilia, úlceras digitais, pitting digital, Fenômeno de Raynaud, telangiectasias e **pneumopatia intersticial difusa** de rápida progressão. No momento, apresenta alta atividade de doença, com piora progressiva do espessamento cutâneo e da **doença pulmonar**, com tomografia computadorizada de tórax recente (2021) mostrando áreas multifocais de espessamento de septos inter e intralobulares associados a opacidades em vidro fosco, predominando nas regiões periféricas de ambos os pulmões, notadamente no segmento anterior do lado superior direito e nos segmentos basais laterais e posteriores dos lobos inferiores. Além disso, apresenta **faveolamento (fibrose)** em progressão nas bases, localizado no espaço subpleural. De acordo com prova de função respiratória de dezembro de 2021, a Autora apresentou distúrbio restritivo moderado com difusão de monóxido de carbono (DLCO) moderadamente reduzida, com queda de 35% em relação a 2017; e capacidade vital forçada (CVF) com queda de 11% em relação a 2017. Considerando as evidências mais atuais e consensos de tratamento, devido à evolução progressiva do acometimento pulmonar com fibrose e do espessamento cutâneo, foi prescrito à Requerente tratamento combinado com os medicamentos **Nintedanibe 150mg** (2 comprimidos ao dia) e **Micofenolato de Mofetila 500mg** (3 comprimidos duas vezes ao dia). Foi participado ainda que a Suplicante fez tratamento prévio com: Ciclofosfamida (2014), evoluindo com piora da dispneia e dos exames complementares; Metotrexato (2015-2016) e Sildenafil para outras manifestações associada à doença (cutânea, articular e vascular); e Azatioprina (2017), suspensos por falha terapêutica. Foram citadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **M34.0 – esclerose sistêmica progressiva**.

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 Resolução SMS 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 **esclerose sistêmica** (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, de etiopatogenia complexa, marcada pela presença de autoanticorpos e caracterizada por graus variáveis de fibrose tecidual e vasculopatia de pequenos vasos. Diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para a pele, **pulmão**, coração, rins e trato gastrointestinal, sendo a expressão fenotípica heterogênea e o prognóstico da ES determinados pelo acometimento visceral predominante. A doença pulmonar (**pneumopatia intersticial** ou doença vascular) é atualmente a principal causa de óbito relacionada a ES¹.
2. **Doença pulmonar intersticial** é um termo usado para descrever uma série de diferentes distúrbios que afetam o espaço intersticial. O espaço intersticial inclui as paredes dos sacos de ar dos pulmões (alvéolos) e os espaços em volta dos vasos sanguíneos e vias aéreas menores. As doenças pulmonares intersticiais resultam em acúmulo anormal de células

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 16, de 10 de agosto de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_esclerose_sistematica.pdf >. Acesso em: 11 out. 2022.



inflamatórias no tecido pulmonar, causam falta de ar e tosse e tem aparência semelhante em exames de imagem, porém, não estão relacionadas de outra forma².

DO PLEITO

1. O **Nintedanibe** liga-se competitivamente ao sítio de ligação de adenosina trifosfato (ATP) dessas quinases e bloqueia as cascatas de sinalização intracelular, as quais demonstraram-se envolvidas na patogênese da remodelação do tecido fibrótico em doenças pulmonares intersticiais. Desta forma, é indicado em bula para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica³.

2. O **Micofenolato de Mofetila** é um medicamento imunossupressor, sendo 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. Também está indicado na profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico e na profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico. Está indicado para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III à V, diagnosticados de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia / Sociedade de Patologia Renal⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento **Nintedanibe 150mg possui indicação em bula** para tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica, quadro clínico apresentado pela Autora.

2. Destaca-se que o **Nintedanibe** foi analisado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (cuja causa é desconhecida), a qual recomendou **negativamente por sua incorporação no SUS**. Contudo, ressalta-se que a fibrose pulmonar que acomete a Autora não é do tipo idiopática, mas decorrente do seu quadro de esclerose sistêmica.

3. Quanto aos **benefícios do Nintedanibe** para o quadro clínico apresentado foram feitas buscas na literatura médica. Ressalta-se que o estudo denominado INBUILD, avaliou o Nintedanibe em doenças pulmonares com fibrose progressiva. O estudo teve como objetivo principal avaliar o declínio da Capacidade Vital Forçada (CVF - representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração), tendo como resultado que o declínio na CVF foi mais lento entre os pacientes que receberam o Nintedanibe em comparação com o grupo que recebeu o placebo. Contudo, apesar do resultado, não houve mudanças significativas nas medidas de qualidade de vida dos pacientes (desfecho clínico importante para o paciente). Ressalta-se, ainda, que no grupo que utilizou o Nintedanibe houve maior frequência de eventos adversos, o que resultou em uma maior porcentagem de pacientes que reduziram a dose do medicamento, além de descontinuarem o uso. O estudo não avaliou o

² Manual MSD. Versão saúde para a família. Considerações gerais sobre doenças pulmonares intersticiais. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%B3rbios-pulmonares-e-das-vias-respirat%C3%B3rias/doen%C3%A7as-pulmonares-ambientais/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-doen%C3%A7as-pulmonares-ambientais>>. Acesso em: 11 out. 2022.

³ Bula do medicamento Esilato de Nintedanibe (Ofev[®]) por Boehringer Ingelheim do Brasil Quím.e Farm. Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351456304201563/?nomeProduto=ofev>>. Acesso em: 11 out. 2022.

⁴ Bula do medicamento Micofenolato de Mofetila (Cellcept[®]) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000234469578/?nomeProduto=CellCept>>. Acesso em: 11 out. 2022.



tempo de sobrevida (tempo até a morte, após a descoberta da doença), ou seja, não é possível gerar conclusões sobre risco de vida⁵.

4. Em estudo de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (SENSCIS), avaliou a eficácia clínica do **Nintedanibe** em pacientes com **doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistêmica** (DPI-ES), demonstrou uma redução na taxa anual de declínio da capacidade vital forçada (CVF), além de outros efeitos que deram suporte adicional para os efeitos desse medicamento na redução da progressão da DPI-ES⁴. Esse estudo envolveu uma ampla gama de pacientes com DPI-ES, tornando os resultados relevantes para alguns dos pacientes com esta condição⁶.

5. Considerando os achados na literatura científica, informa-se que os **benefícios** do **Nintedanibe** para o quadro pulmonar associado à esclerose sistêmica ainda são **incertos**.

6. Quanto ao pleito **Micofenolato de Mofetila 500mg**, cabe informar que o medicamento **não possui indicação em bula**⁴ para o tratamento da **esclerose sistêmica**, patologia da Autora, configurando uso *off-label*.

7. 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 paciente⁷.

8. Recentemente foi aprovada a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, que dispõe sobre os processos de incorporação de tecnologias ao SUS e sobre a utilização pelo SUS de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da ANVISA, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

9. O **Micofenolato de Mofetila não foi avaliado** pela CONITEC para o tratamento da **esclerose sistêmica**.

10. Este Núcleo buscou por evidências científicas para avaliar a indicação do **Micofenolato de Mofetila** no tratamento da **esclerose sistêmica**.

11. Dados de estudos observacionais sugerem que o **Micofenolato de Mofetila** é seguro e pode ser uma modalidade terapêutica eficaz com efeito benéfico no espessamento da pele e progressão do envolvimento pulmonar, contudo, são necessários mais estudos randomizados para confirmar esses achados⁸.

12. De acordo com recomendações de tratamento da esclerose sistêmica publicado pela EULAR (2016), o **Micofenolato de Mofetila** e azatioprina são agentes usados para tratar a

⁵ Flaherty, Kevin R., et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. n engl j med 381;18 nejm.org October 31, 2019. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908681>>. Acesso em: 11 out. 2022.

⁶ Oliver Distler, M.D. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis – Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med 2019; 380:2518-2528. Disponível em: < https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903076?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed>. Acesso em: 11 out. 2022.

⁷ 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: 11 out. 2022.

⁸ Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. PLoS One. 2015 May 1;10(5):e0124205. doi: 10.1371/journal.pone.0124205. PMID: 25933090; PMCID: PMC4416724.



doença com envolvimento cutâneo, embora sua eficácia ainda precise ser extensamente estudada⁹.

13. O Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da esclerose sistêmica (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 9, de 28 de agosto de 2017¹), no qual foi descrito que alguns *guidelines* recomendam o tratamento com o **Micofenolato de Mofetila**, em segunda linha, nas manifestações cutâneas da esclerose sistêmica, bem como opção no tratamento tanto na indução quanto na manutenção da doença pulmonar intersticial. Contudo, tal medicamento não foi incluído no PCDT por não possuir indicação em bula no tratamento em questão.

14. Considerando o exposto, estende-se que o **Micofenolato de Mofetila** pode **apresentar benefícios** no tratamento da esclerose sistêmica.

15. Com relação ao fornecimento pelo SUS, informa-se que:

- **Nintedanibe 150mg não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.
- **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), contudo, a dispensação deste medicamento **não está autorizada** para a doença da Autora, **Esclerose Sistêmica Progressiva (CID-10: M34.0)**, **inviabilizando que ela receba o referido fármaco pela via administrativa.**

16. Cabe informar que para o manejo da Esclerose sistêmica, doença de base da Requerente, o Ministério da Saúde publicou, conforme Portaria Conjunta nº 16 de 10 de agosto de 2022, o **PCDT da ES¹**. Conforme o Protocolo, para o caso de acometimento pulmonar, é indicado o uso dos medicamentos Ciclofosfamida e Azatioprina, tratamento sintomático, oxigenoterapia reabilitação e transplante pulmonar (em casos de doença terminal sem resposta ao tratamento medicamentoso). 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.

17. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão Assistência Farmacêutica (Hórus) e ao e ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME), da SES/RJ, verificou-se que a Autora **não está cadastrada** no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o recebimento do medicamento padronizado Azatioprina 50mg.

18. Contudo, conforme os documentos médicos acostados aos autos processuais (Evento 1, LAUDO4, Páginas 1 e Evento 1, ATESTMED7, Página 1), foi informado que a Autora fez tratamento prévio com: Ciclofosfamida (2014), evoluindo com piora da dispneia e dos exames complementares; Metotrexato (2015-2016) e Sildenafil para outras manifestações associada à doença (cutânea, articular e vascular); e Azatioprina (2017), suspensos por falha terapêutica.

19. Tendo em vista que o relato médico informa-se que a Autora **já se submeteu** ao tratamento preconizado pelo SUS, **não havendo**, no momento, alternativa terapêutica padronizada para o seu caso.

⁹ Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J EUSTAR Coauthors, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1327-1339.



20. Os medicamentos aqui pleiteados possuem registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

21. No que concerne ao valor dos medicamentos aqui pleiteados, 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)¹⁰.

22. De acordo com publicação da CMED¹¹, 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.

23. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED¹², tem-se:

- **Nintedanibe 150mg** blister com 60 comprimidos possui o menor PF consultado, correspondente a R\$ 6.807,02 e o menor PMVG, correspondente a R\$ 5.341,47, para o ICMS 20;
- **Micofenolato de Mofetila 500mg** blister com 90 comprimidos possui o menor PF consultado, correspondente a R\$ 9,23 e o menor PMVG, correspondente a R\$ 9,06, para o ICMS 20.

É o parecer

À 1ª Vara Federal de Niterói, 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

VANESSA DA SILVA GOMES

Farmacêutica
CRF- RJ 11538
Mat. 4.918.044-1

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹⁰ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos> >. Acesso em: 11 out. 2022.

¹¹ BRASIL. 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: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos> >. Acesso em: 11 out. 2022.

¹²BRASIL 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>>. Acesso em: 11 out. 2022.