



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0367/2023

Rio de Janeiro, 22 de março de 2023.

Processo nº 5002053-37.2023.4.02.5118,
ajuizado por .

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **2ª Vara Federal de Duque de Caxias**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto à associação **Taurursodiol 1g (TUDCA) + fenilbutirato de sódio 3g** e ao aminoácido L-serina.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente parecer técnico, foram considerados os documentos emitidos em 14 de fevereiro de 2023 pela médica em impresso próprio (Evento 1, LAUDO5, Página 3), bem como os receituários emitidos pela citada médica, não datados, também em impresso próprio (Evento 1, LAUDO5, Página 1 e 2).

2. Em síntese, trata-se de Autora com diagnóstico de **esclerose lateral amiotrófica** forma familiar. Teste genético revela mutação autossômica dominante no gene VAPB e alteração na eletroneuromiografia. Deve fazer uso da associação medicamentosa **Taurursodiol 1g (TUDCA) + fenilbutirato de sódio 3g** - 01 comprimido ao dia; e do aminoácido **L-serina 5g** - 02 vezes ao dia. Classificação Internacional de Doenças (CID-10) citada: **G12.2 - Doença do neurônio motor**.

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. No tocante ao Município de Duque de Caxias, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME - Duque de Caxias, publicada no Portal da Prefeitura de Duque de Caxias, <<http://www.duquedecaxias.rj.gov.br/portal>>.

9. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 243, de 26 de julho de 2018, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, suplemento alimentar é o produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **esclerose lateral amiotrófica (ELA)** é uma doença do neurônio motor (DNM) e uma das principais doenças neurodegenerativas. Acredita-se que, por ocasião do primeiro sintoma de ELA, mais de 80% dos neurônios motores já tenham sido perdidos. Mais de 90% dos casos são esporádicos e a maior parte dos casos familiares apresenta herança autossômica dominante, com vários genes e mutações já identificados. A sobrevida média da ELA é de 3 a 5 anos. O quadro clínico da ELA reflete a perda de neurônios motores localizados no córtex (NMS) e núcleos do tronco encefálico ou corno anterior da medula cervical torácica e lombossacra (NMI). Além dos sinais e sintomas diretamente causados pela perda neuronal, os pacientes apresentam uma série de achados clínicos indiretamente relacionados à doença, como alterações psicológicas e do sono, constipação, sialorreia, espessamento de secreções mucosas, sintomas de hipoventilação crônica e dor. Apesar de exames cognitivos detalhados poderem mostrar anormalidades em até 50% dos pacientes, quadros de demência propriamente dita são incomuns¹.

DO PLEITO

1. O mecanismo pelo qual **Taurursodiol 1g (TUDCA) + fenilbutirato de sódio 3g (Relyvrio®)** exerce seus efeitos terapêuticos em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) é desconhecido. Está indicado para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA) em adultos².

2. A **serina** é um aminoácido não essencial constituinte das proteínas e da dieta humana. É gerada partir do 3-fosfopiruvato e pode se converter em glicina, mediante reação reversível dependente de folatos. A serina também é precursora de outros aminoácidos (cistationina, cistina) e compostos importantes (glutaciona, purinas e pirimidinas) e ainda

¹ Portaria Conjunta Nº 13, de 13 de agosto de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_pcdt_ela.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

² Bula do medicamento sodium phenylbutyrate 3g + taurursodiol 1 (Relyvrio®) por Amylyx Pharmaceuticals. Disponível em: <<https://www.relyvrio.com/RELYVRIO-US-Prescribing-Information.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2023.



indispensável na formação de fosfolípidos e fosfoglicerídeos, esses de importância metabólica, especialmente para o sistema nervoso central³.

III – CONCLUSÃO

1. Elucida-se que, embora o pleito advocatício (Evento 1, INIC1, Página 10) faça menção ao medicamento *Tudca 1g + Ammonaps* (fenilburato de sódio) 3g, este Núcleo considerou como pleito a associação medicamentosa **Taurursodiol 1g (TUDCA) + fenilbutirato de sódio 3g** (Evento 1, PARECER6, Página 1,) que corresponde ao medicamento importado da marca Relyvrio®. Essa associação também foi prescrita em documento médico acostado à folha 19 (Evento 1, LAUDO5, Página 1).
2. Refere-se a Autora com diagnóstico de **esclerose lateral amiotrófica** forma familiar, com indicação de uso do medicamento **Taurursodiol 1g (TUDCA) + fenilbutirato de sódio 3g** e do aminoácido **L-serina**.
3. Destaca-se que o medicamento **Taurursodiol 1g + fenilbutirato de sódio 3g** (Relyvrio®) **não possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Nesse ponto, cabe elucidar que o mencionado fármaco teve seu registro recentemente aprovado pela Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos - Food and Drug Administration (FDA), em 29 de setembro de 2022⁴. Como não possui registro no Brasil, sua aquisição deve ser por meio de importação.
4. Quanto à indicação do pleito **Taurursodiol 1g + fenilbutirato de sódio 3g** (Relyvrio®), de acordo com o registro na agência internacional *Food and Drug Administration* (FDA), o medicamento foi indicado para o manejo da **esclerose lateral amiotrófica (ELA)**, quadro clínico da Autora (Evento 1, LAUDO5, Página 3). Contudo, por se tratar de medicamento sem registro no órgão regulador nacional, tal pleito não apresenta bula aprovada na Anvisa indicando seu uso no Brasil para o tratamento da doença que acomete a Autora.
5. Cabe esclarecer que o registro de medicamentos é um dos meios estabelecidos pela Política Nacional de Medicamentos pelo qual a autoridade sanitária avalia a relevância terapêutica do medicamento, analisa sua segurança e qualidade. Medicamentos ainda sem registro não possuem diretrizes nacionais que orientem seu uso⁵.
6. Por ser um medicamento novo, com registro pela FDA recente (setembro de 2022), cabe mencionar que a combinação de **Fenilbutirato e Taurursodiol** parece lentificar a taxa de declínio funcional em pacientes com ELA, documentada pela redução do declínio no escore total da escala Rating Scale-Revised (ALSFRRS-R). Apesar disso, os desfechos secundários não foram significativamente modificados. Como um todo, os resultados são promissores, apesar de questionamentos sobre o real significado (valores clinicamente relevantes) de alterações nos valores na escala ALSFRS-R ao invés de medidas de sobrevida, que envolvem a necessidade de inclusão de um maior número de pacientes. Apesar da necessidade de novos ensaios clínicos com maior número de pacientes e maior duração do tratamento para sabermos a real eficácia da

³ Orsini M, et al. Esclerose Lateral Amiotrófica: Novas Possibilidades Terapêuticas Em Um Arcabouço Fisiopatológico Ainda Em Construção. Rev Bras Neurol. 53(4):27-37, 2017. Disponível em: <

⁴ U.S. FOOD & DRUG. Drug Approval Package: RELYVRIO. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/216660Orig1s000TOC.cfm>. Acesso em: 17 mar. 2023.

⁵BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Medicamentos, 2001. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2021.



combinação de fármacos, certamente os resultados são um novo alento para os pacientes com ELA e abrem o espaço para novas possibilidades terapêuticas nos próximos anos⁶.

7. Diante o exposto, no que tange à disponibilização pelo SUS, relata-se que o **Taurursodiol 1g + fenilbutirato de sódio 3g** (Relyvrio[®]) **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) dispensados através do SUS, no âmbito do município de Duque de Caxias e do Estado do Rio de Janeiro.

8. Considerando que o pleito **Taurursodiol 1g + fenilbutirato de sódio 3g** (Relyvrio[®]), trata-se de medicamento importado, cumpre acrescentar que a importação de bens e produtos, incluindo os não registrados no Brasil, é autorizada por meio da RDC n° 208, de 05 de janeiro de 2018⁷. Contudo, a autorização e entrega ao consumo se restringe aos produtos sob vigilância sanitária, que atendam às exigências sanitárias dispostas na referida portaria e legislação sanitária pertinente. Sendo assim, cabe esclarecer que a aquisição de bens e produtos importados sem registro na ANVISA passa por um processo complexo que exige um determinado tempo, devido aos trâmites legais e sanitários exigidos.

9. Insta mencionar que o medicamento **Taurursodiol 1g + fenilbutirato de sódio 3g** (Relyvrio[®]) ainda **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)⁸ para o tratamento do quadro clínico da Autora.

10. No que se refere a existência de substitutos terapêuticos, menciona-se que há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da esclerose lateral amiotrófica (ELA), conforme Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS n° 13, de 13 de agosto de 2020. Assim, é ofertado pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da ELA, o medicamento Riluzol 50mg.

11. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gestão e Monitoramento de Medicamentos Especializados (SIGME) da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) e no Sistema Nacional de Gestão Assistência Farmacêutica (Hórus), verificou-se que a Autora **não está cadastrada** no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o recebimento do medicamento Riluzol 50mg.

12. Ademais, não há menção nos documentos médicos acostados ao processo (Evento 1, LAUDO5, Página 1 a 3) de uso do medicamento ofertado pelo SUS, bem com falha terapêutica. Assim, recomenda-se à médica assistente que avalie se a Autora pode fazer uso do medicamento ofertado pelo SUS - Riluzol 50mg - frente Taurursodiol 1g + fenilbutirato de sódio 3g (Relyvrio[®]) prescrito, explicitando, em caso de negativa, os motivos, de forma técnica e clínica.

13. Em caso positivo de troca e perfazendo os critérios de inclusão do PCDT mencionado, para ter acesso ao medicamento ofertado pelo SUS através do CEAF, a Demandante ou se representante legal deverá comparecer à RioFarmes, situada na Rua Júlio do Carmo, 585 - Cidade Nova, Rio de Janeiro., portando: Documentos pessoais: Original e Cópia de Documento de Identidade ou da Certidão de Nascimento, Cópia do CPF, Cópia do Cartão Nacional de Saúde/SUS e Cópia do comprovante de residência. Documentos médicos: Laudo de Solicitação, Avaliação e

⁶ Academia Brasileira de Neurologia. ELA, estudo de Fenilbutirato e Taurursodiol em pacientes. Disponível em: <<https://www.abneuro.org.br/2021/12/07/ela-estudo-de-fenilbutirato-e-aurursodiol-em-pacientes/>>. Acesso em: 17 mar. 2023.

⁷BRASIL. Imprensa Nacional. Diário Oficial da União. Resolução RDC N° 208, de 05 janeiro de 2018. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/1652079/do1-2018-01-08-resolucao-rdc-n-208-de-5-de-janeiro-de-2018-1652075>. Acesso em: 15 jan. 2021.

⁸Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 18 dez. 2020.



Autorização de Medicamentos (LME), em 1 via, emitido a menos de 90 dias, Receita Médica em 2 vias, com a prescrição do medicamento feita pelo nome genérico do princípio ativo, emitida a menos de 90 dias.

14. Nesse caso, o **médico assistente deve observar que o laudo médico será substituído pelo Laudo de Solicitação, avaliação e autorização de medicamentos (LME)**, o qual deverá conter a descrição do quadro clínico do paciente, menção expressa do diagnóstico, tendo como referência os critérios de inclusão previstos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, bem como os exames exigidos no PCDT, quando for o caso.

15. Por fim, no que concerne ao valor do medicamento pleiteado, elucida-se que no Brasil, para um medicamento ser comercializado, 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)⁹. Como o **Taurursodiol 1g + fenilbutirato de sódio 3g** (Relyvrio[®]) não possui registro na Anvisa, não tem seu preço mencionado na CMED.

16. A respeito do uso do aminoácido **L-serina** 10g/dia (Evento 1, LAUDO5, Página 2), ressalta-se que estudos apontam que uma neurotoxina ambiental denominada β -N-metilamino-L-alanina (L-BMAA), encontra-se em altas concentrações em tecidos cerebrais de pacientes com doenças neurodegenerativas, como a **esclerose lateral amiotrófica (ELA)**, quadro clínico que acomete a Autora. A hipótese estabelece que essa neurotoxina poderia ser erroneamente incorporada às proteínas cerebrais, podendo levar à morte neuronal. Estudos com culturas de células neuronais mostrou que a L-serina em altas concentrações poderia impedir que houvesse a incorporação incorreta de L-BMAA em proteínas cerebrais, podendo retardar a progressão da ELA. Estudo com humanos avaliou a segurança do uso da L-serina em pacientes com ELA, e concluiu que doses de **até 30g/dia** não produziram efeitos adversos significativos, podendo ser uma dose terapêutica a ser testada em novos estudos^{10,11}.

17. Dessa forma, segundo a literatura consultada, **a hipótese de que o aminoácido L-serina tenha participação como atenuante na progressão de doenças neurodegenerativas como a ELA ainda está em fase de estudo clínico, não sendo possível informar a respeito da eficácia da suplementação do aminoácido L-serina no tratamento de pacientes com ELA.**

18. No que tange à disponibilização pelo SUS, seguem as informações abaixo:

- ✓ L-serina **não se encontra padronizada** em nenhuma lista oficial para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de Duque de Caxias e do Estado do Rio de Janeiro.
- ✓ Destaca-se ainda que **L-serina** (5g, 2 vezes/dia - Evento 1, LAUDO5, Página 2) por se tratar de formulação magistral, deve ser preparado diretamente pelo profissional farmacêutico, a partir das fórmulas escritas no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela ANVISA, ou, ainda, a partir de uma prescrição de profissional habilitado que estabeleça em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar. Acrescenta-se que as formulações farmacêuticas são prescritas e

⁹ BRASIL 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: 17 mar. 2023.

¹⁰ Levine TD, Miller RG, Bradley WG, et al. Phase I clinical trial of safety of L-serine for ALS patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18 (1-2):107-111. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27589995/>>. Acesso em: 21 mar. 2023.

¹¹ ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. Determining the Safety of L-serine in ALS. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01835782>>. Acesso em: 21 mar. 2023.



manipuladas em uma dosagem ou concentração específica para cada paciente, sendo, portanto, de uso individual e personalizado¹².

- ✓ Cabe ressaltar que a Assistência Farmacêutica no SUS, instituída pela Política Nacional de Assistência Farmacêutica, por meio da Resolução nº 338 de 06 de maio de 2004, tem como eixo a seleção de medicamentos. Esta é responsável pelo estabelecimento da relação de medicamentos eficazes e seguros, com a finalidade de garantir uma terapêutica medicamentosa de qualidade nos diversos níveis de atenção a saúde. Assim, a padronização dos medicamentos define os medicamentos a serem disponibilizados na esfera pública para a atenção básica, média ou para a alta complexidade, não estando contemplados os medicamentos manipulados^{13,14}.

É o parecer.

À 2ª Vara Federal de Duque de Caxias, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

HELENA TURRINI

Farmacêutica
CRF-RJ 12.112
Matrícula: 72.991

DANIELE REIS DA CUNHA

Nutricionista
CRN4 14100900
ID. 5035482-5

KARLA SPINOZA C. MOTA

Farmacêutica
CRF- RJ 10829
ID. 652906-2

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹²ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O que devemos saber sobre medicamentos, 2010. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/o-que-devemos-saber-sobre-medicamentos.pdf/view>>. Acesso em: 21 mar. 2023.

¹³BRASIL. CONASS - Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS. Brasília, 2007. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/colec_progrestores_livro7.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2023.

¹⁴BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Gerência Técnica de Assistência Farmacêutica. Assistência Farmacêutica: instruções técnicas para a sua organização. Brasília, 2001. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_15.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2023.