



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0375/2023

Rio de Janeiro, 22 de março de 2023.

Processo nº 5012767-10.2023.4.02.5101,
ajuizado por ,
representado neste ato por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **28ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Estado do Rio de Janeiro quanto ao medicamento **Ruxolitinibe 5mg** (Jakavi®).

I – RELATÓRIO

1. Para a elaboração deste Parecer Técnico foram considerados laudo e receituário médicos em impresso do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - IPPMG (Evento 7, LAUDO2, Páginas 1a 3), datado de 06 de março de 2023 e não datado, e emitidos por e , respectivamente.

2. Trata-se de Autor, com aproximadamente três anos de idade e diagnóstico de Imunodeficiência Combinada Grave no primeiro ano de vida, submetido a transplante de medula óssea no Hospital das Clínicas da UFPR (doador – o pai) em dezembro de 2020 (com menos de um ano de idade). Evoluiu com **Doença do Exerto contra o Hospedeiro (DECH)** subaguda e depois crônica, com diagnóstico firmado durante internação prolongada de 2021 a 2022 no IPPMG. O tratamento habitual para prevenção/tratamento da DECH foi instituído, infelizmente com graves efeitos adversos (ciclosporina) ou ausência de resposta (corticoide sistêmico e sirolimo), tendo permanecido o paciente com acometimento da pele (leve a moderado) e grave comprometimento do trato digestório que caracterizou insuficiência intestinal: desnutrição grave, necessidade de ileostomia, gastrostomia, nutrição parenteral total por longo período. Após consulta a colegas e procura na literatura, indicamos o uso de **Ruxolitinibe** (1,8mL de 12/12 horas todos os dias), medicamento ainda não liberado em nosso país para esta faixa etária, mas para a qual já há muitas publicações relatando uso bem-sucedido e seguro na faixa etária pediátrica. Conseguimos uma doação do medicamento e, assumindo responsabilidade por seu uso, com anuência da família, iniciamos o tratamento. A resposta foi simplesmente maravilhosa. Conseguimos suspender a nutrição parenteral e iniciar alimentação via gastrostomia e via oral, a pele foi controlada sem necessidade de uso de corticoide tópico, o humor do paciente se transformou e obtivemos recuperação do desenvolvimento neurológico. O paciente que pesava menos de 6,5 kg antes do tratamento, não se sentava, não andava, praticamente não se comunicava, no momento está com aproximadamente 11 kg, sentando-se, em pé, iniciando primeiros passos, se comunicando perfeitamente, além de se encontrar alegre.



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 **Imunodeficiência Combinada Grave (IDCG)** é uma síndrome rara e fatal com diversas causas genéticas, na qual existe a ausência combinada das funções dos linfócitos T e dos linfócitos B (em muitos casos, também está ausente a função dos linfócitos NK; do inglês "*Natural Killer*" ou destruidor natural). Estes defeitos conduzem a uma susceptibilidade extrema a infecções graves. Existem, atualmente, várias causas genéticas diferentes conhecidas para a IDCG. Apesar de poderem variar em relação ao defeito específico que causa a imunodeficiência, em alguns resultados laboratoriais, assim como no



padrão de hereditariedade, apresentam todos graves deficiências, tanto na função das células T, como das células B¹.

2. A terapia mais bem-sucedida para a IDCG é a reconstituição imunitária através do transplante de medula óssea. O transplante de medula óssea para a IDCG é melhor realizado nos centros médicos que já possuam experiência com a IDCG e com o seu tratamento ideal e onde existam imunologistas pediátricos a supervisionar o transplante. Num transplante de medula óssea, as células da medula óssea de um doador normal são dadas ao doente imunodeficiente, para substituir os linfócitos com defeito (do sistema imunitário do doente) pelas células normais (do sistema imunitário do doador). O objetivo do transplante na IDCG é corrigir a disfunção imunitária. Isto contrasta com o transplante nos doentes cancerosos, onde o objetivo é erradicar as células cancerígenas e onde os fármacos imunossuppressores são muito usados nesse tipo de transplante¹.

3. A **doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)** é a principal complicação após um transplante alogênico de células hematopoéticas (HCT) e ocorre quando as células T do doador respondem aos antígenos histoincompatíveis nos tecidos do hospedeiro. Tradicionalmente, a DECH aguda se desenvolve nos primeiros 100 dias pós-transplante ou pode ocorrer mais de 100 dias após o transplante com sintomas persistentes, recorrentes ou de início tardio. Os principais órgãos-alvo incluem a pele, o fígado e o trato gastrointestinal. A DECH crônica pode surgir de uma doença aguda (do tipo progressivo), se desenvolver após um período de remissão de uma doença aguda (do tipo quiescente ou interrompida) ou ocorrer "de novo". As manifestações podem ser variáveis e frequentemente são semelhantes àquelas observadas em doenças autoimunes. A síndrome de sobreposição distingue-se por características clínicas que se assemelham a uma combinação da DECH aguda e crônica².

DO PLEITO

1. **Ruxolitinibe** (Jakavi®) é indicado para o tratamento de pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro crônica com 12 anos ou mais que apresentam resposta inadequada aos corticosteroides ou outras terapias sistêmicas³.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento **Ruxolitinibe** (Jakavi®) **não apresenta indicação em bula**³ para o tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECH) em pacientes com idade inferior a 12 anos (Caso do Autor). Isto significa que o medicamento não está aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o manejo do caso em tela, o que caracteriza off-label.

2. 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

¹ International Patient Organisation For Primary Immunodeficiencies. Imunodeficiência Combinada Grave. Disponível em: <https://ipopi.org/wp-content/uploads/2017/07/IMUNODEFICIENCIA-COMBINADA-GRAVE_06.02.08.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2023.

² BMJ Best Practice. Doença do enxerto contra o hospedeiro. Disponível em: <[https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/946#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20do%20enxerto%20contra%20o%20hospedeiro%20\(DECH\)%20%C3%A9%20a,histo incompat%C3%ADveis%20nos%20tecidos%20do%20hospedeiro.>](https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/946#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20do%20enxerto%20contra%20o%20hospedeiro%20(DECH)%20%C3%A9%20a,histo incompat%C3%ADveis%20nos%20tecidos%20do%20hospedeiro.>)>. Acesso em: 22 mar. 2023.

³ Bula do medicamento Ruxolitinibe (Jakavi®) Novartis Biociências S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100681121>>. Acesso em: 22 mar. 2023.



14 de agosto de 2013⁴. Até o momento não há aprovação excepcional para o caso do Requerente.

3. Insta ressaltar que recentemente foi aprovada a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, que dispõe sobre os processos de incorporação de tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre a utilização, pelo SUS, de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

4. O medicamento **Ruxolitinibe** (Jakavi[®]) não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componente Básico, Estratégico e Especializado) disponibilizados pelo SUS no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

5. Destaca-se que outras agências internacionais (FDA e EMA) também aprovaram o uso desse medicamento no manejo da DECH somente em pacientes com 12 anos ou mais^{5,6}.

6. O medicamento **Ruxolitinibe** (Jakavi[®]) não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC para o tratamento da DECH. Em busca a outras agências internacionais de avaliação de tecnologia, verificou-se que apenas a canadense – *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH), avaliou e recomendou o uso de Ruxolitinibe para o tratamento da DECH aguda para paciente com 12 anos ou mais dependente ou refratários ao tratamento com corticosteroides⁷.

7. Destaca-se a importância da CONITEC, criada pela lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, em assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS e sua análise baseada em evidências científicas, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes⁸.

8. Embora a resposta geral ao **Ruxolitinibe** em crianças com DECH seja boa, apenas um pequeno número de casos foi relatado sobre a eficácia do tratamento nessa faixa etária. Além disso, os estudos apresentam limitações, a saber desenho de estudo (retrospectivo), não se tratando de estudo controlado randomizado, tamanho da amostra e tempo de acompanhamento pequenos, bem como ausência de estudos farmacocinéticos para determinar melhor dose tolerada a fim de alcançar eficácia sem efeitos adversos significativos. Estudos com amostras maiores e acompanhamentos de longo prazo são necessários para explorar ainda mais a aplicação clínica de **Ruxolitinibe** em crianças^{9,10,11}.

⁴ BRASIL. 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: 21 mar. 2023.

⁵ Bula do FDA do medicamento Ruxolitinibe (Jakavi[®]) por Incyte Corporation. Disponível em: <<https://labels.fda.gov/getIngredientName.cfm>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

⁶ Bula do EMA do medicamento Ruxolitinibe (Jakavi[®]) por Incyte Corporation. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

⁷ CADTH. Ruxolitinibe (Jakavi). Reimbursement Recommendation. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0688%20Jakavi%20\(acute\)%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0688%20Jakavi%20(acute)%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation-meta.pdf)>. Acesso em: 22 mar. 2023

⁸ CONITEC. Conheça a Conitec. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/a-comissao/conheca-a-conitec>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

⁹ Yang W, Zhu G, Qin M, Li Z, Wang B, Yang J, Wang T. The Effectiveness of Ruxolitinib for Acute/Chronic Graft-versus-Host Disease in Children: A Retrospective Study. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Feb 22;15:743-752. doi: 10.2147/DDDT.S287218. PMID: 33654380; PMCID: PMC7910527.

¹⁰ Khandelwal P, Teusink-Cross A, Davies SM, Nelson AS, Dandoy CE, El-Bietar J, Marsh RA, Kumar AR, Grimley MS, Jodele S, Myers KC. Ruxolitinib as Salvage Therapy in Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric



9. Segundo busca no *Clinical Trials.com* verificou-se que existe um estudo em andamento multicêntrico de fase II, aberto, de braço único, envolvendo aproximadamente 42 indivíduos que investigará a atividade, a farmacocinética e a segurança do **Ruxolitinibe** adicionado ao regime imunossupressor do indivíduo entre bebês, crianças e adolescentes com idade ≥ 28 dias a < 18 anos de idade com DECH crônica moderada a grave, virgem de tratamento, ou refratária a corticoide. Os indivíduos serão agrupados de acordo com a idade da seguinte forma: Grupo 1 inclui indivíduos ≥ 12 anos a < 18 anos, Grupo 2 inclui indivíduos ≥ 6 anos a < 12 anos, Grupo 3 inclui indivíduos ≥ 2 anos a < 6 anos e **Grupo 4 inclui indivíduos ≥ 28 dias a < 2 anos**¹². (data estimada de conclusão: outubro/2024.)

10. Para imunossupressão pós transplante de medula óssea no SUS, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro disponibiliza, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os seguintes imunossupressores:

- (Elenco Estadual) Micofenolato de Mofetila 500mg, Micofenolato de sódio 180mg e 360mg, Sirolimo 1mg e 2mg e Tacrolimo 1mg e 5mg;
- Azatioprina 50mg e Ciclosporina 25mg, 50mg e 100mg e 100mg/mL.

11. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) verificou-se que o Autor **está cadastrado** no CEAF para recebimento do medicamento: Sirolimo 1mg (status da LME como encerrada, com última vigência de dispensação março-maio/2022).

12. Segundo relato médico, o tratamento habitual para prevenção/tratamento da DECH foi instituído, infelizmente com graves efeitos adversos (ciclosporina) ou ausência de resposta (corticoide sistêmico e sirolimo), tendo permanecido o paciente com acometimento da pele (leve a moderado) e grave comprometimento do trato digestório que caracterizou insuficiência intestinal. Além disso, afirmou que o Requerente já iniciou o tratamento com o medicamento Ruxolitinibe (por meio de doação) e apresentou boa resposta.

13. Por fim, informa-se que o medicamento pleiteado possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

14. No que concerne ao valor do pleito **Ruxolitinibe 5mg** (Jakavi[®]), 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)¹³.

15. De acordo com publicação da CMED¹⁴, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por

Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Jul;23(7):1122-1127. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.03.029. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28344057.

¹¹ Mozo Y, Bueno D, Sisinni L, Fernández-Arroyo A, Rosich B, Martínez AP, Benítez-Carabante MI, Alonso L, Uría ML, Heredia CD, Mestre-Duran C, Pascual CFB, Torres J, Losantos I, Escudero A, Ruz-Caracuel B. Ruxolitinibe for steroid-refractory graft versus host disease in pediatric HSCT: high response rate and manageable toxicity. *Pediatr Hematol Oncol*. 2021 May;38(4):331-345. doi: 10.1080/08880018.2020.1868637. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33661711.

¹² ClinicalTrials.com. Activity, Safety and Pharmacokinetics in Pediatric Subjects With Moderate and Severe Chronic Graft vs. Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplant. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03774082>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

¹³BRASIL 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: 21 mar. 2023.

¹⁴BRASIL. 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: 21 mar. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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.

16. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED o medicamento referência **Ruxolitinibe 5mg (Jakavi®) – 60 comprimidos** possui os seguintes Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), respectivamente, para ICMS 20%¹⁵: R\$ 17.708,23 e R\$ 13.895,65.

É o parecer.

À 28ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Estado do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

LEOPOLDO JOSÉ DE OLIVEIRA NETO

Farmacêutico
CRF-RJ 15023
ID.5003221-6

KARLA SPINOZA C. MOTA

Farmacêutica
CRF- RJ 10829
ID. 652906-2

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹⁵BRASIL 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/cmed/precos/arquivos/xls_conformidade_gov_20230320_19585047.xls/@download/file/xls_conf_ormidade_gov_20230320_19585047.xls>. Acesso em: 21 mar. 2023.