



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0638/2023

Rio de Janeiro, 22 de maio de 2023.

Processo nº 5057722.29.2023.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **23ª Vara Federal** da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Infliximabe**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente parecer técnico foi considerado apenas o documento médico mais recente anexado ao processo.
2. De acordo com o documento médico da Defensoria Pública da União – Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE (Evento 1_OUT2, páginas 7 a 11), emitido em 08 de maio de 2023, pela reumatologista , o Autor, 28 anos, portador de **Doença de Behçet (DB)** com acometimento muco-cutâneo e vascular (vasculite do trato gastrointestinal), com recorrência frequente da atividade vascular mesmo com uso de imunossupressor. Já realizou pulsoterapia com Metilprednisolona (2018, 2019 e 2021), pulsoterapia com Ciclofosfamida (2018) com dose acumulativa > 10g, Azatioprina 150mg 1 vez/dia e Colchicina 0,5mg – 2 vezes ao dia, sem controle da doença. Sendo indicado, em uso contínuo **Infliximabe 100mg** - 450mg venoso nas semanas 0, 2 e 6 semanas, manutenção a cada 8 semanas.
3. Foi mencionada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M35.2 – Doença de Behçet**.

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.
9. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, Anexo XXXVIII, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e as Diretrizes para a Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Para efeito deste Anexo, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **doença de Behçet (DB)** é uma vasculite sistêmica que pode ser definida na fronteira entre a doença autoimune e autoinflamatória. A sua etiopatogenia ainda não é completamente conhecida, embora saibamos que contribuem fatores genéticos (Antigénios de Histocompatibilidade/ HLA, por exemplo) e ambientais (maior prevalência em zonas específicas do globo). Há células implicadas no processo patológico (neutrófilos, macrófagos, linfócitos T reguladores) e outros componentes (fator de necrose tumoral/ TNF, interleucinas) do sistema imune. As formas clínicas da **DB** são muito variadas, quer na gravidade, quer nos órgãos atingidos: Behçet Mucocutâneo, Behçet Ocular, Vasculobehçet, Neurobehçet, Behçet Intestinal, Behçet Cardíaco. Independentemente dos mecanismos imuno-inflamatórios subjacentes às diversas apresentações clínicas, a terapêutica tem de ser adaptada a cada uma delas¹. Caracteriza-se por episódios recorrentes de úlceras orais e genitais, lesões oculares e cutâneas, bem como lesões vasculares, articulares, gastrointestinais ou neurológicas. A doença de Behçet manifesta-se habitualmente entre a 2ª e a 4ª década de vida, embora possa afetar qualquer idade, sem diferença na distribuição socioeconômica. Embora a sua etiologia seja desconhecida, crê-se que se deva a um processo autoimune desencadeado por uma infeção ou agente ambiental em indivíduos geneticamente predispostos. O alelo HLA-B51, localizado no cromossoma 6p, tem sido associado à doença².

¹FERRAO, Cláudia et al. A nossa regra de ouro na doença de Behçet: tratar a manifestação clínica. Arq Med, Porto, v. 29, n. 3, p. 75-79, jun. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132015000300003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 22 mai. 2023.

²COUTINHO, Inês. et al. Doença de Behçet ocular: a nossa realidade. Rev Bras Oftalmol. 2017; 76 (4): 210-12. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbof/v76n4/0034-7280-rbof-76-04-0210.pdf>>. Acesso em: 22 mai. 2023.



DO PLEITO

1. O **Infliximabe** é um anticorpo monoclonal, que neutraliza a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa) e inibe a ligação do TNF-alfa a estes receptores. Está indicado para o tratamento de Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriásica, Psoríase em placa, Doença de Crohn adulto e pediátrico, Doença de Crohn Fistulizante e Colite ou Retocolite Ulcerativa adulto e pediátrico³.

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se o Autor, 28 anos, portador de Doença de Behçet (DB), que já realizou pulsoterapia com Metilprednisolona (2018, 2019 e 2021), pulsoterapia com Ciclofosfamida (2018) com dose acumulativa >10g, Azatioprina 150mg e Colchicina 0,5mg, sem controle da doença. Solicita tratamento com Infliximabe 100mg.

2. No que concerne a indicação do Infliximabe o referido medicamento **não apresenta indicação descrita em bula**³ para o tratamento da doença de Behçet, quadro clínico do Autor, conforme documento médico (Evento 1_OUT2, páginas 7 a 11). Assim, **sua indicação, nesse caso, configura uso off-label**.

3. O uso *off-label* do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula, ocorre quando um medicamento que é aprovado para uma determinada indicação, recebe pelo prescritor indicação de uso para outra não contemplada em bula aprovada pela ANVISA. Isso por que, outras indicações podem estar sendo estudadas, as quais, submetidas à Anvisa quando terminados os estudos, poderão vir ser aprovadas e passar a constar da bula. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por exemplo, ampliar o uso do medicamento para outra faixa etária, para uma fase diferente da mesma doença para a qual a indicação foi aprovada, ou para uma outra doença, assim como o uso pode se tornar mais restrito do que inicialmente se aprovou⁴.

4. Importante ponderar que o uso off label deve: i) sempre vir acompanhado de sólidas evidências científicas; ii) ter rígido monitoramento clínico; e iii) ser utilizado em casos em que não há opções autorizadas (on label) e adequadas para a condição do paciente.⁴

5. Vale destacar que são restritos os medicamentos que possuem aprovação em bula pela ANVISA para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor. Isto posto, cumpre esclarecer que, na prática clínica, constam estudos do uso do medicamento pleiteado no tratamento da **Doença de Behçet**⁵.

6. O uso do Infliximabe para o manejo desta doença foi motivado por diferentes manifestações refratárias da **Doença de Behçet** nos casos relatados pela literatura, incluindo manifestações mucocutâneas, gastrintestinais, articulares, oculares e neurológicas. Em todos os casos analisados, houve remissão completa do quadro após a infusão do fármaco. Alguns estudos abertos estão sendo conduzidos para avaliar o efeito a longo prazo do uso do Infliximabe na DB⁵.

7. Destaca-se que, em centro de registro da Cochrane foi observado estudo relativo ao manejo da **doença de Behçet** com acometimento vascular refratária com medicamentos anti-TNF, foi concluído que na série de casos analisada os inibidores de TNF alcançaram remissão clínica

³ Bula do medicamento Infliximabe por Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BIO%20MANGUINHOS%20INFLIXIMABE>>. Acesso em: 22 mai. 2023.

⁴ ANVISA. Agência Nacional de vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/votos-dos-circuitos-deliberativos/2022/cd-272-2022-votos.pdf>> Acesso em: 22 mai. 2023.

⁵ SOUZA, A.W.S., et al. Tratamento com infliximabe da doença de Behçet ativa. Rev. Bras. Reumatol., v.45, n.2, São Paulo, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042005000200009>. Acesso em: 22 mai. 2023.



com 3 meses em todos os pacientes e **remissão sustentada** foi observada na maioria deles, após 14 meses⁶.

8. Informa-se que, o Infliximabe até o momento não foi analisado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o tratamento da **Doença de Behçet**⁷.

9. A **Doença de Behçet** é uma doença inflamatória rara. Nesse sentido, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁸ tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.

10. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras⁹.

11. Acrescenta-se que o Ministério da Saúde publicou Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre uveíte não infecciosa associada à Doença de Behçet¹⁰, que é definida como vasculite na região ocular. Ressalta-se que, de acordo com informado em documento médico (Evento 1_OUT2, páginas 7 a 11), o Autor é portador de **Doença de Behçet** com acometimento muco-cutâneo e vascular (vasculite do trato gastrointestinal). Portanto, o PCDT supramencionado não atende ao quadro clínico do requerente.

12. A escolha do tratamento na **Doença de Behçet** depende do quadro clínico do paciente. Dentre suas manifestações, as oculares, neurológicas, gastrintestinais e lesões de grandes vasos merecem atenção especial e requerem o uso de corticosteroides em altas doses e de imunossupressores⁵.

13. No que tange à disponibilização do medicamento pleiteado no âmbito do SUS, informa-se que o Infliximabe 10mg/mL é disponibilizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e conforme o disposto nas Portarias de Consolidação nº 2 e 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. Os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças (Classificação Internacional de Doenças, CID-10) contempladas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e na legislação. Assim, a doença descrita

⁶COCHRANE LIBRARY. Central Register of Controlled Trials. Management of refractory vascular behcet's disease with TNF inhibitors: a retrospective multi-center case series. Rheumatology, v. 58, supl. 2, 2019. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01953991/full>>. Acesso em: 22 mai. 2023.

⁷BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Tecnologias Demandadas. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>>. Acesso em: 22 mai. 2023.

⁸BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 14 mar. 2023.

⁹CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Março/2015. Disponível em: <https://docs.bvssalud.org/biblioref/2017/11/874983/relatorio_pcdt_doenasraras_cp_final_142_2015.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2023.

¹⁰BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_uvetes-no-infecciosas-_isbn.pdf>. Acesso em: 22 mai. 2023.



em documento médico não está contida no rol de patologias cobertas para a dispensação deste medicamento, sendo o acesso, pela via administrativa, inviável para o caso do Autor.

14. A Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (elenco Estadual) fornece, por meio do Componente Especializado da Assistência (CEAF), o medicamento Azatioprina 50mg para o tratamento da **doença de Behçet** (CID-10: M35.2). De acordo com laudo médico (Evento 1_OUT2, páginas 7 a 11), já foi realizado tratamento com Azatioprina 50mg, porém sem controle da doença. Assim, o medicamento disponibilizado pelo SUS não configura alternativa adequada ao caso do Autor.

15. Quanto ao quadro clínico do Autor, cumpre esclarecer que a doença de Behçet reconhecida após como Síndrome de Behçet (SD) permanece em uma situação clínica relacionada a agravamentos, com morbimortalidades significativas. Todavia, ainda que permaneçam questões a serem respondidas, ocorre um progresso notório na compreensão de suas manifestações fisiopatológicas¹¹. **O Autor apresenta a doença de Behçet com acometimento muco-cutâneo e vascular (vasculite do trato gastrointestinal).**

16. No que concerne ao valor do medicamento pleiteado, 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)¹².

17. De acordo com publicação da CMED⁶, 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.

18. Assim, considerando a regulamentação vigente, m consulta a Tabela de Preços CMED, o **Infliximabe 10mg/mL** possui preço de fábrica R\$ 4246,17 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 4164,96, para o ICMS 20%⁶.

É o parecer.

À 23ª Vara Federal do Rio de Janeiro, 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

MILENA BARCELOS DA SILVA
Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

¹¹BARADELLI, E.M.G; SILVA, E.B. Síndrome de Behçet – os desafios do diagnóstico: uma revisão sistemática. Artigo de Revisão. RBAC. 2020;52(4):303-09. Disponível em: <<https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2021/04/RBAC-vol-52-4-2020-ref-823.pdf>>. Acesso em: 22 mai. 2023.

¹²BRASIL 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/cmed/precos>>. Acesso em: 22 mai. 2023.