



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0728/2023

Rio de Janeiro, 06 de junho de 2023.

Processo nº 5006774.80.2023.4.02.5102,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **4ª Vara Federal** de Niterói, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Adalimumabe 40mg/0,4mL** (Humira®).

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente parecer técnico foram considerados apenas os documentos médicos mais recentes anexado ao processo.

2. De acordo com documentos médicos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Evento 1_ANEXO2, pág. 18) e (Evento 1_ANEXO3, págs. 4 e 14), emitidos em 07 de novembro de 2022 e 10 e 11 de maio de 2023, pelas médicas , a Autora, 48 anos, acompanhada no serviço de Reumatologia do referido hospital com o diagnóstico de **síndrome febril periódica associada ao receptor 1 do TNF (TRAPS)**, também chamada **febre hiberniana familiar**. Apresenta quadro clínico de febres periódicas, dores articulares, mialgia, cefaleia, convulsões, turvação visceral, palpitações, cansaço aos esforços, xerostomia, xerofthalmia, dor abdominal recorrente. Quadro iniciado aos 04 anos de idade e permanecendo sem tratamento até os dias atuais. Paciente com depressão e ansiedade graves, com intenso sofrimento físico e emocional. Pode evoluir com amiloidose secundária e insuficiência renal, se não tratada. Exoma confirmado presença de mutação no gene do TNF (herança autossômica dominante). Em tratamento farmacológico por adesão, porém pouca resposta. Foram informadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **E85.0 – Amiloidose heredofamiliar não-neuropática** e **A68.9 - Febre recorrente não especificada**, e prescrito, o medicamento:

- **Adalimumabe 40mg/0,4mL** (Humira®) – aplicar 1 injeção a cada 2 semanas.

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 Niterói, em consonância com as legislações mencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais – REMUME-NITERÓI 2023 - Portaria FMS/FGA Nº 014/2023.
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. As síndromes febris periódicas pertencem às síndromes autoinflamatórias e são um grupo de doenças clinicamente caracterizadas por febre e inflamação sistêmica, recorrentes ou contínuas, que duram de poucos dias a muitas semanas, com intervalos sem sintomas que podem variar quanto à duração. A presença de crises de evolução previsível associadas a história familiar semelhante pode sugerir uma síndrome febril periódica. Recentes avanços no entendimento das bases moleculares dos mecanismos de inflamação permitiram a identificação de alterações genéticas implicadas na gênese dessas doenças. Atualmente, são descritas as seguintes síndromes: febre familiar do Mediterrâneo, síndrome de hiperimmunoglobulinemia D (HIDS), **síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa (Traps)**, febre periódica associada a estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA) e as criopirinopatias que incluem três síndromes: síndrome de Muckle-Wells (MWS), a urticária familiar associada ao frio (FCU) e a síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil (Cinca)¹.
2. **Febre Familiar da Hibérnia** (designação local da Escócia) ou **Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral (TNF)** também conhecida pela sigla do nome em inglês-**TRAPS** são síndromes essencialmente herdadas que cursam com febres altas recorrentes, em surtos, que duram de duas a três semanas, sendo tipicamente acompanhadas

¹TERRERI, M.T.R.A. et al. Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas associadas a febre familiar do Mediterrâneo. Artigos Originais. Revista Brasileira de Reumatologia 56 (1). Jan-Feb 2016. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rbr/a/5fwwnpXv46zkT8wwdbXQsSr/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 06 jun. 2023.



por perturbações gastrointestinais, erupções cutâneas vermelhas e dolorosas, dores musculares e inchaço nos olhos. Esta doença é devida a uma anomalia herdada, de uma proteína (a chamada receptor do Factor Necrose Tumoral -TNF) que conduz a um aumento da resposta inflamatória aguda normal. Uma proteína chamada fator de necrose tumoral (TNF) reage exageradamente porque não é controlada pelo Receptor de TNF a que normalmente está ligada e baixa a intensidade da resposta inflamatória. Este defeito explica o desconforto do paciente: febre, calafrios e dor. Infecções, ou trauma ou tensão psicológica podem induzir os ataques. A relação entre a amiloidose e esta doença provavelmente consiste na coexistência de inflamação crônica e fatores genéticos².

3. Até hoje, 33 mutações diferentes foram identificadas dentro deste gene. Os sintomas principais são os ataques de febre recorrente, que tipicamente duram 2 ou 3 semanas, associados a calafrios e intensa dor muscular envolvendo o tronco e os membros superiores. A maioria dos pacientes sente uma sensação de dor muscular e câimbra “profunda” no começo dos ataques, que gradualmente aumenta de intensidade e começa a migrar para outras partes dos membros (migração distal), seguida do aparecimento da erupção cutânea. A inflamação da conjuntiva e/ou inchaço periorbital são características bastante comuns desta doença, embora estes sintomas possam ser observados em outras doenças, como a alergia. Além destes sinais típicos, pode apresentar-se de um modo um pouco diferente, com ataques de maior ou menor duração. Dores no tórax também são reportadas devido a inflamação da pleura ou do pericárdio. A Amiloidose é a complicação mais grave, que apenas ocorre numa minoria de casos. Manifesta-se pelo aparecimento de grandes quantidades de proteínas na urina que evolui com insuficiência renal².

DO PLEITO

1. O **Adalimumabe** (Humira[®]) é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. Em adultos está indicado para o tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial, doença de Crohn, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, psoríase em placas, hidradenite supurativa e uveíte³.

III – CONCLUSÃO

1. Em síntese segundo documentos médicos anexados aos autos, trata-se de Autora, 48 anos, com diagnóstico de **síndrome febril periódica associada ao receptor 1 do TNF (TRAPS)**, também chamada **febre hiberniana familiar**, quadro iniciado aos 04 anos de idade. Em tratamento farmacológico por adesão, porém pouca resposta. Sendo solicitado tratamento com o medicamento **Adalimumabe 40mg/0,4mL** (Humira[®]).

2. No que concerne a indicação do pleito, informa-se que **Adalimumabe 40mg/0,4mL** (Humira[®]) não apresenta indicação em bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento do quadro clínico e comorbidades apresentadas pela Autora, descrito em documentos médicos.

²PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY - PRES. Febre Recorrentes Hereditárias - Síndromes Periódicas Associadas ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral (TNF) - TRAPS. Disponível em:

<https://artriterreumatoide.blog.br/?action=catelog_singlepost&id=8975>. Acesso em: 06 jun. 2023.

³Bula do medicamento Adalimumabe (Humira[®]) por Abbvie Farmacêutica Ltda. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=HUMIRA>>. Acesso em: 06 jun. 2023.



3. Não há evidências científicas robustas que embasem o uso do medicamento Adalimumabe para o manejo do quadro clínico descrito para a Autora – síndrome febril periódica associada ao receptor 1 do TNF (TRAPS)^{4,5,6}.

4. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado insta mencionar que **Adalimumabe 40mg é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), 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, e conforme o disposto na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Portaria de Consolidação 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.

5. Entretanto, os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) contempladas. Assim, as doenças apresentadas pelo Demandante, bem como as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10) informadas nos documentos médicos acostados aos autos: **E85.0 – Amiloidose heredofamiliar não-neuropática e A68.9 - Febre recorrente não especificada, não estão dentre as contempladas para a retirada do medicamento pela via do CEAF, impossibilitando a obtenção do fármaco pleiteado de forma administrativa.**

6. Considerando o caso em tela informa-se que ainda não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)⁷ publicado para o manejo de Amiloidose heredofamiliar não-neuropática e Febre recorrente não especificada, especificamente, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.

7. O medicamento pleiteado **Adalimumabe 40mg/0,4mL (Humira®)** possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), contudo, até o momento 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.

8. Acrescenta-se ainda, que a **Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral (TNF)** é considerada uma doença rara com menos de 100 casos descritos no mundo todo, embora a sua verdadeira prevalência seja atualmente desconhecida². Assim, cumpre salientar que 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 Raras⁹ 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

⁴ Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, Speziale A, Bhansali SG, Martini A, Lachmann HJ. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):173-178. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209031. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27269295; PMCID: PMC5264215.

⁵ Drewe E, McDermott EM, Powell PT, et al: Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): Clinical and laboratory findings in a series of seven patients. Rheumatology 42:235–239, 2003. doi: 10.1093/rheumatology/keg070.

⁶ Nowlan ML, Drewe E, Bulsara H, Esposito N, Robins RA, Tighe PJ, Powell RJ, Todd I. Systemic cytokine levels and the effects of etanercept in TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) involving a C33Y mutation in TNFRSF1A. Rheumatology (Oxford). 2006 Jan;45(1):31-7. doi: 10.1093/rheumatology/kei090. Epub 2005 Nov 15. PMID: 16287931.

⁷ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

⁸ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

⁹ BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 06 jun. 2023.



precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos. Contudo, Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral (TNF) não é mencionada

9. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de 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 raras¹⁰. Até o momento, **não há publicado** pelo Ministério da Saúde Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo de Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral.

10. 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)¹¹.

11. De acordo com publicação da CMED⁸, 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.

12. Assim, considerando a regulamentação vigente, m consulta a Tabela de Preços CMED, o **Adalimumabe 40mg/0,4mL** (Humira®) possui preço de fábrica R\$ 8617,00 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 6761,76, sem imposto⁸.

13. Por fim, quanto ao pedido da Defensoria Pública da União (Evento 1_INIC1, Páginas 7 e 8, item “V - DO PEDIDO, subitem “e”) referente ao provimento do medicamento indicado “...*bem como o que mais se revelar necessário para o tratamento da saúde do Autor no curso do feito...*”, vale ressaltar que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem apresentação de laudo que justifique a necessidade dos mesmos, uma vez que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias pode implicar em risco à saúde.

É o parecer.

À 4ª Vara Federal de Niterói, 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
ID. 4459192-6

KARLA SPINOZA C. MOTA

Farmacêutica
CRF- RJ 10829
ID. 652906-2

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹⁰CONITEC. 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://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio_pcdt_doenasraras_cp_final_142_2015.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2023.

¹¹BRASIL 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: 06 jun. 2023.