



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1370/2023

Rio de Janeiro, 29 de setembro de 2023.

Processo nº 5093976-98.2023.4.02.5101,
ajuizado por

neste ato representado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **2ª Vara Federal** de Nova Iguaçu, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Canaquinumabe 150mg/mL** (Ilaris®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com o laudo e receituário médicos do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (Evento1_LAUDO10 e Evento1_RECEIT 11), emitidos em 31 de julho de 2023, pelo médico , o Autor, 9 anos, apresenta história de episódios febris recorrentes, acompanhado de dor abdominal, diarreia e aftas orais, com início antes de 1 anos de vida. Tais episódios duram cerca de 7 a 10 dias, podendo ocorrer 1 a 2 vezes no mês. Muitas vezes se acompanham de artromialgia e lesões cutâneas, as vezes urticariformes, as vezes ictiosiformes.

2. O quadro clínico sugere que o Autor seja portador de uma **síndrome auto inflamatória**. Os exames laboratoriais evidenciaram a proteína seroamiloide A, frequentemente aumentada, assim como os valores da enzima conversora de angiotensina. O ecocardiograma mostrou uma leve dilatação do ventrículo esquerdo, e a colonoscopia mostrou uma colite crônica leve. O exoma evidenciou mutação VUS no gene NOD2 e, juntando fenótipo com genótipo, sugere diagnóstico de **síndrome de Blau**, uma forma de **sarcoidose** de início precoce.

3. Já fez uso de corticosteroide e anti-histamínico, sem resultado. No momento, está em uso de Colchicina e Adalimumabe. Com o uso da Colchicina notou-se uma diminuição dos níveis séricos da proteína seroamiloide A, condizente com a suspeita diagnóstica de doença auto inflamatória e melhora clínica. A introdução do Adalimumabe apresentou resultados parciais, com melhora significativa dos sinais e sintomas, entretanto, há alguns meses, houve perda de resposta ao Adalimumabe. Desse modo, o médico assistente indica tratamento com **Canaquinumabe 150mg/mL** (Ilaris®), na posologia de 01 aplicação por via subcutânea ao mês.

4. Código da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) mencionado: **D86.9 – sarcoidose não especificada**.

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 Queimados, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais – REMUME-QUEIMADOS-RJ, publicada pela Resolução nº 004/SEMUS/2012, de 25 de maio de 2012.
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 formas familiar e esporádica de **doença autoinflamatória granulomatosa pediátrica**, respectivamente denominadas **síndrome de Blau** e **sarcoidose de início precoce**, são causadas por mutações autossômicas dominantes de ganho de função no gene NOD2¹. O início clínico da SB e da EOS geralmente ocorre nos primeiros anos de vida, com granulomas epitelióides não caseosos afetando principalmente as articulações, a pele e o trato uveal, variavelmente associados a características sistêmicas heterogêneas. A linha divisória entre mecanismos autoinflamatórios e autoimunes provavelmente não é tão clara, e a relação existente entre SB ou EOS e fenômenos autoimunes permanece obscura. Não existe terapia estabelecida para o tratamento da SB e EOS, e o principal objetivo do tratamento é prevenir

¹ DEL GIUDICE E, SOTA J, ORLANDO F, PICCIANO L, CIMAZ R, CANTARINI L, MAURO A. Off-label use of canakinumab in pediatric rheumatology and rare diseases. Front Med (Lausanne). 2022 Oct 18;9:998281. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.998281/full>>. Acesso em: 02 out. 2023.



manifestações oculares que impliquem o risco de cegueira potencial e evitar deformidades articulares².

DO PLEITO

1. O **Canaquinumabe** (Ilaris[®]) é um bloqueador de interleucina-1 beta indicado para o tratamento das seguintes síndromes febris periódicas auto inflamatórias:

- Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS);
- Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS);
- SÍNDROME da hiperimunoglobulinemia D (HIDS)/deficiência da mevalonato quinase (MKD);
- Febre familiar do mediterrâneo (FMF).

O **Canaquinumabe** (Ilaris[®]) também é indicado para o tratamento da doença de Still³.

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autor, com diagnóstico de **síndrome auto inflamatória**, apresentando solicitação médica para tratamento com **Canaquinumabe 150mg** (Ilaris[®]).

2. Visando analisar o uso do **Canaquinumabe 150mg** (Ilaris[®]) para a doença do Autor, foi realizada consulta em bula³ aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, e observou-se que **não há indicação prevista** para o tratamento da **sarcoidose** de início precoce/**síndrome de Blau**. Sendo assim, sua indicação, nesse caso, é para **uso off-label**.

3. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora. 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 paciente. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁴.

4. Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não consta em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Contudo, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso *off-label* do medicamento **Canaquinumabe 150mg** (Ilaris[®]) no tratamento da **sarcoidose** de início precoce/**síndrome de Blau**.

5. Considerando que o uso *off-label* é uma prática clínica, em muitos casos, correta, este Núcleo buscou por evidências científicas para avaliar a indicação do **Canaquinumabe 150mg** (Ilaris[®]) no tratamento da **sarcoidose de início precoce/síndrome de Blau**.

² CASO F, COSTA L, RIGANTE D, VITALE A, CIMAZ R, LUCHERINI OM, SFRISO P, VERRECCHIA E, TOGNON S, BASCHERINI V, GALEAZZI M, PUNZI L, CANTARINI L. Caveats and truths in genetic, clinical, autoimmune and autoinflammatory issues in Blau syndrome and early onset sarcoidosis. *Autoimmun Rev.* 2014 Dec;13(12):1220-9. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182201/>>. Acesso em: 02 out. 2023.

³ Bula do medicamento Canaquinumabe (Ilaris[®]) por Novartis Biociências S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Ilaris>>. Acesso em: 02 out. 2023.

⁴ 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: 02 out. 2023.



6. Devido à raridade e heterogeneidade da **síndrome de Blau** e da **sarcoidose de início precoce** não existem sugestões terapêuticas específicas. Ensaios clínicos prospectivos devem ser realizados para identificar a terapia ideal para esses pacientes².
7. A eficácia e segurança do **Canaquinumabe** empregado de forma *off-label* foram relatadas em pacientes pediátricos afetados por vários distúrbios imunomediados que não respondem aos padrões de tratamento, sugerindo o importante papel da IL-1 β em sua patogênese. Em termos gerais, foi detectada uma melhoria significativa na maioria das doenças, resultando numa boa resposta clínica¹.
8. No entanto, é necessária cautela na interpretação dos dados recolhidos, uma vez que uma quantidade considerável de provas provém de relato de caso de um único paciente. Estudos desenvolvidos adequadamente são necessários para tirar conclusões firmes sobre a eficácia da Canaquinumabe, seu regime posológico apropriado para cada doença, bem como a duração do tratamento nessas doenças¹.
9. Com base no exposto acima, conclui-se que, até a presente data, **não há evidências robustas que embasem o uso de Canaquinumabe no quadro clínico descrito para o Autor.**
10. No que concerne à disponibilização, o **Canaquinumabe não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Queimados e do Estado do Rio de Janeiro.
11. Acrescenta-se que as formas familiar e esporádica de **doença auto inflamatória granulomatosa pediátrica**, respectivamente denominadas **síndrome de Blau** e **sarcoidose de início precoce** são condições relativamente raras e ainda pouco diagnosticadas. 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 Raras⁵ 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.
12. 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 raras⁶.
13. Entretanto, até o momento não existe PCDT específico para tratamento da condição supradita. Nesse sentido, informa-se que não há opções terapêuticas disponíveis no SUS para o caso do Requerente⁷.
14. O **Canaquinumabe**, até o presente momento, **não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)⁸ para o quadro clínico do Autor.

⁵ BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível:

<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 02 out. 2023.

⁶ CONITEC. 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: 02 out. 2023.

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

Acesso em: 02 out. 2023.

⁸ 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: 02 out. 2023.



15. O **Canaquinumabe** (Ilaris®) possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)³.

14. No que concerne ao valor, 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.

15. De acordo com publicação da CMED, 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.

16. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta à Tabela de Preços CMED, no ICMS 20%, tem-se¹⁰:

- **Canaquinumabe 150mg** (Ilaris®) – apresenta preço de fábrica correspondente a R\$ 64.427,36 e preço de venda ao governo correspondente a R\$ 50.556,15.

É o parecer.

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

GABRIELA CARRARA

Farmacêutica
CRF- RJ 21.047
ID. 5083037-6

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

⁹ 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/cmed/precos>>. Acesso em: 02 out. 2023.

¹⁰ BRASIL 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/pdf_conformidade_gov_20230913_153756316.pdf/@@download/file>. Acesso em: 02 out. 2023.