



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1659/2023

Rio de Janeiro, 23 de novembro de 2023.

Processo nº 5014094.36.2023.4.02.5118,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **1ª Vara Federal de Duque de Caxias**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Tacrolimo 1mg**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente parecer técnico foi considerado apenas o documento médico datado anexado ao processo.
2. De acordo com formulário médico da defensoria Pública da União (Evento 1_ANEXO2, págs. 10 a 12), emitido em 18 de novembro de 2022, pela médica a Autora, 51 anos, apresenta **hepatite autoimune**, refratária a terapia otimizada pelo SUS. Em uso de Prednisona 20mg/dia e Azatioprina com dose maior que o desejável, sem controle das enzimas hepáticas para hepatite autoimune e com todos os para efeitos do corticoide. É necessária troca da azatioprina para o esquema de segunda linha com **Tacrolimo**, para controle das enzimas hepáticas. Sendo indicado, em uso contínuo **Tacrolimo 1mg** – 3mg de 12/12 horas. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **K75.4 – Hepatite autoimune**.

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).



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 Belford Roxo, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME – Belford Roxo, disponível no Portal da Prefeitura de Belford Roxo: <<https://transparencia.prefeituradebelfordroxo.rj.gov.br/>>.
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 **hepatite autoimune (HAI)** é uma doença necroinflamatória crônica do fígado, cujos agentes desencadeadores ainda não estão estabelecidos. A fisiopatologia da doença é pouco conhecida, provavelmente decorrente da interação entre predisposição genética e agente desencadeador externo (infeccioso, drogas ou toxinas). A cirrose hepática está presente em frequência variável na apresentação da doença; em geral, mais de 30% dos pacientes têm cirrose na biópsia inicial e em crianças esse número pode atingir 50%. A **HAI** não tratada apresenta mau prognóstico, com taxas de sobrevida em cinco e 10 anos de 50% e 10%, respectivamente. Até 40% dos pacientes com doença grave não tratada evoluem para óbito dentro de seis meses do diagnóstico e há evolução para cirrose hepática em ao menos 40% dos sobreviventes. O perfil de positividade dos autoanticorpos permite a classificação da **HAI** em tipos com características bioquímicas, clínicas, sorológicas e imunogenéticas mais homogêneas. Assim é classificado em HAI-1e HAI-2¹.

DO PLEITO

1. O **Tacrolimo** é um agente imunossupressor altamente potente, que demonstra sua atividade tanto em experimentos in vitro quanto in vivo. Prolonga a sobrevida do receptor e dos órgãos transplantados em modelos animais de fígado, rins, coração, medula óssea, intestino delgado e pâncreas, pulmão e traqueia, pele, córnea e membros. Está indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração. Recomenda-se que tacrolimo seja utilizado concomitantemente com corticosteroides adrenais².

¹SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Definição e aspectos clínicos: Hepatite autoimune. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_33_FINAL.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2023.

²Bula do medicamento Tacrolimo por EMS S.A. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=TACROLIMO>>. Acesso em: 23 nov. 2023.



III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento **Tacrolimo 1mg possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) contudo **não apresenta indicação descrita em bula**² para o tratamento de **hepatite autoimune**, quadro clínico apresentado pela Autora, conforme documentos médicos. Assim, **sua indicação, nesse caso, configura uso off-label**.

2. Ainda sem tradução oficial para o português, usa-se o termo **off label** para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Engloba variadas situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas; indicações e posologias não usuais; administração do medicamento por via diferente da preconizada; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento³.

3. 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 14 de agosto de 2013⁴. Contudo, atualmente, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso **off label** do medicamento **Tacrolimo 1mg** no tratamento da **hepatite autoimune**.

4. Informa-se que, a **Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022**⁵, autoriza o uso **off-label de medicamento em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa**, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Conitec, demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

5. De acordo com literatura consultada, o objetivo do tratamento na **hepatite autoimune (HAI)** é a obtenção de remissão completa da doença e evitar a progressão da doença hepática. Isso requer principalmente tratamento de manutenção permanente, ou (apenas possível numa minoria de doentes) indução de uma remissão sustentada após a retirada do tratamento. As escolhas atuais da terapêutica imunossupressora de segunda linha incluem micofenolato mofetil (MMF) e inibidor da calcineurina - CNI (ciclosporina ou **tacrolimus**). Têm sido utilizados muitos agentes com sucesso variável, mas nenhum deles foi testado num ensaio aleatorizado controlado. A sua utilização na HAI tem sido largamente extrapolada a partir da experiência em transplante de fígado (TH). Na maior experiência de centro único com HAI refratária ou intolerância a outros fármacos imunossupressores, 12/13 doentes obtiveram normalização dos testes hepáticos sob tacrolimus (média de nível mínimo de 6ng/ml)⁶.

6. No que tange à disponibilização do medicamento pleiteado no âmbito do SUS, elucida-se que **Tacrolimo 1mg 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

³Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. *Uso off label: erro ou necessidade?* Informes Técnicos Institucionais. Rev. Saúde Pública 46 (2). Abr. 2012. Disponível em: <[https://www.scielo.br/rj/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmGR/?lang=pt#:~:text=Ainda%20sem%20tradu%C3%A7%C3%A3o%20oficial%20para,de%20Vigil%C3%A2ncia%20Sanit%C3%A1ria%20\(Anvisa\)](https://www.scielo.br/rj/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmGR/?lang=pt#:~:text=Ainda%20sem%20tradu%C3%A7%C3%A3o%20oficial%20para,de%20Vigil%C3%A2ncia%20Sanit%C3%A1ria%20(Anvisa)>)>. Acesso em: 23 nov. 2023.

⁴BRASIL. 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: 23 nov. 2023.

⁵DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.313-de-21-de-marco-de-2022-387356896>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

⁶Associação Europeia para o Estudo do Fígado. Recomendações de Orientação Clínica da EASL: hepatite autoimune. Journal of Hepatology 2015 vol. 63 | 971–1004. Disponível em: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2015-AIH_PT.pdf> Acesso em: 23 nov. 2023.



Terapêuticas (PCDT) elaborados pelo Ministério da Saúde, bem como ao disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 (estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF). Os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças (Classificação Internacional de Doenças, CID-10) contempladas no PCDT, e na legislação.

➤ Destaca-se que a doença do Demandante a saber: **K75.4 – Hepatite autoimune, não está dentre as contempladas para a retirada do medicamento pela via do CEAF, impossibilitando a obtenção do Tacrolimo 1mg pela via administrativa.**

7. O medicamento **Tacrolimo 1mg** até o momento **não foi analisado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)⁷ para o tratamento da **hepatite autoimune**.

8. Para o tratamento da **Hepatite Autoimune**, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)**⁸, através da Portaria Conjunta nº 14, de 9 de maio de 2018, no qual é preconizado o tratamento com os medicamentos **Prednisona** comprimido 5mg e 20mg e **Azatioprina** comprimido 50mg.

9. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) verificou-se que a Autora **está cadastrada** no CEAF para recebimento do medicamento Azatioprina 50mg (comprimido), tendo efetuado a última retirada em **24 de outubro de 2023**.

10. Acrescenta-se que a **hepatite autoimune (HAI)** é uma doença relativamente rara⁶. A prevalência da HAI, baseada em estatísticas internacionais realizadas na Europa setentrional, situa-se em cerca de 17 casos por 100.000 habitantes, com uma incidência anual de 1,9 caso por 100.000 habitantes. No Brasil, a incidência não é plenamente conhecida. Em um Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune, apresentado no XVI Congresso Brasileiro de Hepatologia em 2001, sua prevalência foi de 3,3% entre as causas de hepatopatia crônica⁸. 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 Raras**⁹ 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.

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. Tal PCDT foi descrito no item 8 desta Conclusão

10. Convém destacar ainda que **Tacrolimo 1mg** **está padronizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), sendo **disponibilizado pelo Componente**

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: 23 nov. 2023.

⁸BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta Nº 14, de 9 de maio de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Autoimune. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-14_pcdt-hai_final1_sctie-1.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2023.

⁹BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 23 nov. 2023.

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: 23 nov. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF¹¹, somente para os CIDs: N04.0, N04.1, N04.2, N04.3, N04.4, N04.5, N04.6, N04.7, N04.8, T86.1, T86.2, T86.4, e Z94.1.

11. 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.

12. De acordo com publicação da CMED¹³, 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.

13. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED o medicamento **Tacrolimo 1mg** com 50 cápsulas possui preço de fábrica R\$ 344,72 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 270,50, para o ICMS de 20%¹².

É o parecer.

À 1ª Vara Federal de Duque de Caxias, 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

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹¹GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. Relação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF disponibilizados pela SES/RJ. Disponível em:

<<https://www.saude.rj.gov.br/comum/code/MostrarArquivo.php?C=NjlyMTI%2C>>. Acesso em: 23 nov. 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: 23 nov. 2023.

¹³BRASIL 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/arquivos/pdf_conformidade_gov_20231109_124339755.pdf>. Acesso em: 23 nov 2023.