



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0577/2024.

Rio de Janeiro, 11 de abril de 2024.

Processo nº 5111634-38.2023.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **28ª Vara Federal do Rio de Janeiro**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Nintedanibe 150mg** e **Micofenolato de Mofetila 500mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com formulários médicos da Defensoria Pública da União e Câmara de Resolução de Litígios de Saúde e documentos médicos do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Evento 1, ANEXO2, Páginas 6 a 18), emitidos em 3 e 17 de outubro de 2023 e 19 de setembro de 2023, pelas médicas , a Autora, 58 anos, com **esclerose sistêmica** e **fibrose pulmonar**. A doença teve início no ano de 2019 com raynaud, esclerodactilia, esofagopatia, calcinose, Fan nucleolar e anti SCL70 positivo. Foi iniciado metotrexato com doses otimizadas. No entanto, em 2022 progride com dispneia aos esforços, com tomografia de tórax demonstrando faveolamento exuberante em bases e prova de função pulmonar com distúrbio restritivo exuberante. Foi iniciado pulsoterapia com ciclofosfamida 15 mg/kg/mês hoje em 7 pulsoterapia, porém sem qualquer melhora da dispneia e evoluindo com dessaturação aos esforços.

2. Diante dessa situação, apenas o tratamento com o micofenolato de mofetila ou imunobiológicos e/ou antifibrosantes pode ser eficaz. O metotrexato foi utilizado e houve agravamento da doença, hidroxicloroquina e sildenafil não possuem indicação no tratamento da doença pulmonar intersticial. A azatioprina é um medicamento de baixa eficácia no tratamento da doença pulmonar intersticial grave. A autora é jovem e, se não receber tratamento, terá perda completa da função pulmonar, evoluindo com necessidade de oxigenoterapia, transplante pulmonar e risco de morte. Sendo assim, tem indicação absoluta de tratamento com o micofenolato de mofetila e nintedanibe. Pelo benefício evidenciado em estudos, atualmente é considerado tratamento de primeira linha na fibrose pulmonar associada à esclerose sistêmica. Solicitamos, portanto, o fornecimento do **micofenolato de mofetila 500mg**, 03 comprimidos de 12 em 12 horas, e **nintedanibe 150mg** tomar 2 comprimidos por dia.

3. Classificação Internacional de Doenças, citadas (CID-10): **M34.0 - Esclerose sistêmica progressiva**, **J84.8 - Outras doenças pulmonares intersticiais especificadas** e **J84.1 - Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose**.



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. Portaria GM/MS Nº 3.132, de 19 de fevereiro de 2024 altera o Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Câmara Técnica Assessora de Doenças Raras - CTA de Doenças Raras, no âmbito do Ministério da Saúde.

DO QUADRO CLÍNICO

1. As **doenças pulmonares intersticiais**, também chamadas doenças pulmonares parenquimatosas difusas, resultam de danos nas células que rodeiam os alvéolos (sacos de ar), o que leva a inflamação alargada e a formação de cicatrização fibrótica nos pulmões. Há mais de 300 doenças diferentes que se classificam como doenças pulmonares intersticiais. A maioria é muito rara; mas as doenças pulmonares intersticiais mais frequentes incluem: sarcoidose, fibrose pulmonar idiopática, alveolite alérgica extrínseca, doença pulmonar intersticial associada a doença



do tecido conjuntivo, pneumoconiose, doença pulmonar intersticial causada por determinados medicamentos utilizados para tratar outras doenças¹.

2. A **esclerose sistêmica (ES)** é uma doença rara, sistêmica, imunomediada e crônica que compromete principalmente a pele, os vasos sanguíneos, o trato gastrointestinal, o sistema musculoesquelético, os pulmões, os rins e o coração. A etiologia da ES é desconhecida e sua patogênese é complexa, desafiadora e envolve a tríade: disfunção imune, vasculopatia e fibrose. A ES inclui as seguintes manifestações clínicas: Cutâneas: caracterizada por três fases - edematosa (puffy fingers), a fase indurativa e a atrófica, na qual a pele se torna seca, descamativa e aderida a planos profundos; leucomelanodermia e calcinose também são frequentes; Vasculares: o fenômeno de Raynaud geralmente é a primeira manifestação da doença; úlceras isquêmicas digitais; telangiectasias; Musculoesqueléticas: artrite, tendinite, atrito de tendão e contraturas articulares; Gastrointestinais: dismotilidade esofágica e intestinal, refluxo gastroesofágico, síndrome disabsortiva, supercrescimento bacteriano; Pulmonares: pneumopatia intersticial, fibrose e hipertensão pulmonar; Cardíaco: todos os domínios anatômicos do coração podem ser afetados, incluindo o miocárdio, pericárdio e sistema de condução; Renais: crise renal esclerodérmica; Neuromuscular: atrofia muscular (sarcopenia), fraqueza muscular e miopatia, estas últimas são cada vez mais reconhecidas como os principais contribuintes para a morbidade da ES e Geniturinários. A ES é classificada com base na extensão do acometimento cutâneo, sendo os diferentes subtipos associados a manifestações clínicas e laboratoriais e a histórias naturais distintas. Os três subtipos de ES e as principais manifestações que os pacientes geralmente apresentam são: Esclerose sistêmica cutânea limitada; Esclerose sistêmica cutânea difusa; Sine escleroderma².

DO PLEITO

1. O **Esilato de Nintedanibe** age como inibidor triplo de tirosina quinase incluindo o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) α e β , receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Dentre suas indicações consta o tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo, com exceção da fibrose pulmonar idiopática³.

2. O **Micofenolato de Mofetila (MMF)** é um inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH). Em associação com ciclosporina A e corticosteroide está indicado para: profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos; profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico; profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico. Está indicado para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III à V, diagnosticados de

¹EUROPEAN LUNG FOUNDATION. Doença pulmonar intersticial. Disponível em: <<https://europeanlung.org/pt-pt/information-hub/lung-conditions/doenca-pulmonar-intersticial/>>. Acesso em: 11 abr. 2024.

²BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 16, de 10 de agosto de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_esclerose_sistemica.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2024.

³Bula do medicamento Esilato de Nintedanibe por Sun Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=esilato%20de%20nintedanibe>>. Acesso em: 11 abr. 2024.



acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento **Nintedanibe 150mg** está indicado em bula para o tratamento de **doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica** - quadro clínico apresentado pela Autora.
2. No que concerne a indicação do **Micofenolato de Mofetila 500mg** o referido medicamento não apresenta indicação descrita em bula⁴ para o tratamento de **esclerose sistêmica**, quadro clínico da Autora, conforme documentos médicos (Evento 1, ANEXO2, Páginas 6 a 18). Assim, **sua indicação, nesse caso, configura uso *off-label***.
3. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. 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 aprovado⁵.
4. 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 2013⁶. Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento **Micofenolato de Mofetila 500mg** no tratamento da **esclerose sistêmica**.
5. Informa-se que, a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022⁷, 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.
6. Ressalta-se que, segundo estudo, o **Micofenolato de Mofetila** tem sido utilizado na **esclerose sistêmica** tanto em pacientes com acometimento cutâneo quanto pulmonar. O Metotrexato é a primeira opção terapêutica para o espessamento cutâneo progressivo nos pacientes com esclerose sistêmica. A Ciclofosfamida, o Micofenolato de Mofetila e o Rituximabe podem representar opções terapêuticas nos casos não responsivos ao tratamento com Metotrexato⁸.
7. De acordo com literatura consultada, estudos realizados demonstraram que o **Micofenolato de Mofetila** associado a baixas doses de corticoide, mostrou-se efetivo, bem

⁴Bula do medicamento Micofenolato de Mofetila por Farma Vision Importação e Exportação de Medicamentos Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MICOFENOLATO%20DE%20MOFETILA>>. Acesso em: 11 abr. 2024.

⁵ 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: 11 abr. 2024.

⁶BRASIL. 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: 11 abr. 2024.

⁷DIÁRIO 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: 11 abr. 2024.

⁸SAMPAIO-BARROS, P.D. et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. Revista Brasileira de Reumatologia. 2013;53 (3): 258-275. Disponível em: <https://observatorio.fm.usp.br/bitstream/OPI/4420/2/art_SAMPAIO-BARROS_Recommendations_for_the_management_and_treatment_of_systemic_2013_por.PDF>. Acesso em: 11 abr. 2024.



tolerado e seguro, podendo ser considerado uma alternativa no tratamento do envolvimento pulmonar da esclerose sistêmica⁹.

8. No que tange à disponibilização dos medicamentos pleiteados no âmbito do SUS, elucidada-se que:

- **Nintedanibe 150mg não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.
- **Micofenolato de Mofetila 500mg é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), por meio 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, 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.

9. Destaca-se que as doenças da Demandante: **M34.0 - Esclerose sistêmica progressiva, J84.8 - Outras doenças pulmonares intersticiais especificadas e J84.1 - Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose, não estão dentre as contempladas para a retirada do medicamento pela via do CEAF, impossibilitando a obtenção do Micofenolato de Mofetila 500mg pela via administrativa.**

10. No que concerne à existência de substitutos terapêuticos ofertados pelo SUS para o tratamento Esclerose Sistêmica, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Sistêmica⁴. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) atualmente disponibiliza, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e conforme o disposto nas Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS 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: Sildenafil 25 e 50mg (comprimido), Azatioprina 50mg (comprimido), Metotrexato 2,5mg (comprimido) e 25mg/mL (solução injetável – ampola de 2mL).

11. Cabe ressaltar que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Sistêmica faz referência ao Micofenolato de Mofetila, justificando a não recomendação uma vez que até o momento não consta o tratamento das manifestações pulmonares da ES indicado em bula aprovada pela ANVISA. Consta ainda que dois estudos avaliaram sua eficácia e segurança no tratamento de manifestações pulmonares em indivíduos com ES. Os resultados destes estudos indicam que não há diferença significativa entre micofenolato e placebo na mudança da função pulmonar avaliada pela porcentagem do valor previsto da CVF. Para este mesmo desfecho, o micofenolato apresentou resultado semelhante à ciclofosfamida. Nestes estudos, não houve diferença entre os grupos com relação aos eventos adversos⁴.

12. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS), verificou-se que a Autora não está cadastrada no CEAF para recebimento de medicamentos.

13. Cabe ainda resgatar o relato médico (Evento 1, ANEXO2, Páginas 6 a 18), que no tratamento da Autora “...*fez uso de metotrexato com doses otimizadas, no entanto, houve*

⁹Liossis SNC, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. Rheumatology 45:1005-1008, 2006. Disponível em: <<https://academic.oup.com/rheumatology/article/45/8/1005/1784534>>. Acesso em: 11 abr. 2024.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

*agravamento da doença, fez pulsoterapia com ciclofosfamida, porém sem qualquer melhora da dispneia e evoluindo com dessaturação aos esforços. A hidroxicloroquina e sildenafil não possuem indicação no tratamento da doença pulmonar intersticial. A azatioprina é um medicamento de baixa eficácia no tratamento da doença pulmonar intersticial grave (caso clínico da Autora)”. Dessa forma, as **alternativas terapêuticas disponibilizadas no SUS, não se aplicam para o quadro clínico em questão.***

14. Impende ressaltar que, no momento, ainda **não há** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, publicado pelo Ministério da Saúde, para o tratamento da **fibrose pulmonar**, e, portanto, **não há lista oficial de medicamentos** que possam ser implementados nestas circunstâncias.

15. Os medicamentos **Nintedanibe 150mg** e **Micofenolato de Mofetila 500mg** **possuem registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Contudo até o momento **não foram analisados** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)¹⁰ para o tratamento das doenças apresentadas pela Autora.

16. No que concerne ao valor dos medicamentos pleiteados, 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.

17. De acordo com publicação da CMED¹², 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.

19. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, para o ICMS de 20%; têm-se:

- **Esilato de Nintedanibe 150mg** com 60 cápsulas possui preço de fábrica R\$ 22.117,62 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 17.355,70;
- **Micofenolato de Mofetila 500mg** (Mofilem®) com 50 comprimidos possui preço de fábrica R\$ 759,99 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 596,36.

É o parecer.

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

ALINE PEREIRA DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF-RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹⁰BRASIL. 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: 11 abr. 2024.

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: 11 abr. 2024.

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/arquivos/pdf_conformidade_gov_20230912_083151803.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2024.