



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1433/2024.

Rio de Janeiro, 26 de agosto de 2024.

[REMOVIDO], ajuizado por [NOME]

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 Câmara de Resolução de Litígios de Saúde, da Defensoria Pública da União e do Hospital Universitário Gafrée e Guinle (Evento 1, ANEXO2, Páginas 14-25; Evento 1, ANEXO2, Página 27), emitidos em 08 de julho de 2024, 27 de maio de 2024, 12 de março de 2024 e 19 de dezembro de 2023, pela [NOME] [REGISTRO] e [NOME] [REGISTRO], a Autora, 47 anos é portadora de doença pulmonar intersticial com fibrose pulmonar, secundária a esclerose sistêmica. A requerente vem evoluindo com instabilidade clínica caracterizada por piora da capacidade ao realizar esforços físicos, limitação das atividades da vida diária e perda significativa da qualidade de vida. Também houve piora das alterações tomográficas ou dos exames funcionais apesar da terapia para doença de base. As alternativas terapêuticas do SUS nenhuma atua de modo eficaz para o caso clínico grave da autora, realizou ciclofosfamida, sem melhora da dispneia. Medicamentos usados anteriormente: ciclofosfamida, prednisona e azatioprina.

2. Diante dessa situação, foi solicitado o fornecimento do micofenolato de mofetila 500mg, 02 comprimidos de 12 em 12 horas, e nintedanibe 150mg tomar 1 cápsula de 12 em 12 horas.

3. Classificação Internacional de Doenças, citadas (CID-10): M34.0 - Esclerose sistêmica progressiva; J84 - Outras doenças pulmonares intersticiais.

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 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).

5. 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.

6. 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.

7. **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.

8. 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 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 doenças.

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 escleroderma.

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 idiopática.

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

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.



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

2. No que concerne a indicação do Micofenolato de Mofetila 500mg o referido medicamento não apresenta indicação descrita em bula⁴ para o tratamento de doença pulmonar intersticial secundária à esclerose sistêmica, quadro clínico da Autora, conforme documentos médicos (Evento 1, ANEXO2, Páginas 14-25; Evento 1, ANEXO2, Página 27). 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 aprovado.

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 2013. 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 2022, 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 Metotrexato.

7. De acordo com literatura consultada, estudos realizados demonstraram que o Micofenolato de Mofetila associado a baixas doses de corticoide, mostrou-se efetivo, bem tolerado e seguro, podendo ser considerado uma alternativa no tratamento do envolvimento pulmonar da esclerose sistêmica.

8. No que tange à disponibilização dos medicamentos pleiteados no âmbito do SUS, elucida-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. Logo, não cabe seu fornecimento a nenhuma das esferas de gestão do SUS.
- Micofenolato de Mofetila 500mg pertence ao grupo 1A de financiamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. É fornecido 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- Outras doenças pulmonares intersticiais, 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 Sistêmica². 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. No referido PCDT, o medicamento ciclofosfamida é considerado primeira linha terapêutica nas manifestações pulmonares da ES. E a azatioprina pode ser uma opção de tratamento para pacientes que apresentam hipersensibilidade à ciclofosfamida e o benefício esperado com seu uso é a possível redução do declínio da função pulmonar².

12. Com relação aos derivados do ácido micofenólico (micofenolato de sódio ou Mofetila), dois estudos avaliaram sua eficácia e segurança no tratamento de manifestações pulmonares em indivíduos com ES, e os



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 ciclofosfamida².

13. 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.

14. Cabe ainda resgatar o relato médico (Evento 1, ANEXO2, Páginas 14-25; Evento 1, ANEXO2, Página 27), que "...as alternativas terapêuticas do SUS nenhuma atua de modo eficaz para o caso clínico grave da autora, realizou ciclofosfamida, sem melhora da dispneia. Medicamentos usados anteriormente: ciclofosfamida, prednisona e azatioprina". Dessa forma, as alternativas terapêuticas disponibilizadas no SUS, não se aplicam para o quadro clínico em questão.

15. 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.

16. 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) para o tratamento das doenças apresentadas pela Autora.

17. 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).

18. 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.

19. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, para o ICMS de 20%; têm-se¹²:

- Esilato de Nintedanibe 150mg (Ofev®) com 60 cápsulas possui preço de fábrica R\$ 23.112,91 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 18.136,70;
- Micofenolato de Mofetila 500mg (Fundação para o remédio popular - FURP) com 50 comprimidos possui preço de fábrica R\$ 776,03 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 608,95.

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.