



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 1061/2022

Rio de Janeiro, 25 de maio de 2022.

Processo nº 0078379-78.2022.8.19.0001
ajuizado por .

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **1º Juizado Especial Fazendário** da Comarca da Capital do Estado do Rio de Janeiro quanto ao medicamento **Leflunomida 20mg**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração deste Parecer Técnico foram considerados o documento médico do Hospital Universitário Pedro Ernesto (fl. 14) emitido em de 2022 por e o laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos (fl. 16), não datado, emitido por .
2. Trata-se de Autor, 31 anos, **transplantado renal** desde agosto de 2021, com diagnóstico compatível com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia. Apresentou retardo da função do enxerto renal com alteração sustentada de sua função. Realizou biópsia renal dia 03 de dezembro de 2021, com laudo compatível com **nefropatia por poliomavírus**, motivo pelo qual foi prescrito tratamento com o medicamento **Leflunomida 20mg** na posologia de 1 comprimido ao dia. Foram citadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **Z94 – órgão e tecidos transplantados** e **B34.8 – outras infecções por vírus de localização 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. 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.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **nefropatia do aloenxerto associada ao poliomavírus** continua a ser um desafio diagnóstico e terapêutico em receptores de transplante renal, sendo a principal causa infecciosa de perda do enxerto. Os regimes imunossupressores atuais estão associados a uma prevalência de virúria de aproximadamente 40%, seguida de viremia de 5 a 30%. No entanto, como o caso de infecção mais grave, a nefropatia do aloenxerto associada ao poliomavírus ocorre em um a dez por cento dos pacientes e está associada a sobrevida reduzida do aloenxerto¹.
2. O **transplante** é a transferência de células, tecidos ou órgãos vivos de um doador a um receptor com a intenção de manter a integridade funcional do material transplantado no receptor. Seu grande limitador é a rejeição, a qual pode ser mediada por reação celular ou humoral. O transplante renal é a terapia de substituição renal mais custo-efetiva, como evidencia estudo realizado em nosso País. O uso de drogas imunossupressoras tem por objetivo o controle deste fator. A partir de dados epidemiológicos internacionais, estima-se que há no Brasil um grande contingente de pacientes sensibilizados com anticorpos anti-HLA (antígenos leucocitários humanos)².

DO PLEITO

1. **Leflunomida** é um agente antirreumático com propriedades antiproliferativas indicado para o tratamento da artrite reumatoide ativa, reduzindo os sinais

¹ MAZZALI, M. Infecção por poliomavírus. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, vol. 40, nº 1, p. 8-9, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbn/a/dsKVHScRSPdc3jFqLzXsQhs/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 24 de maio de 2022.

² Ministério da Saúde- Protocolo Clínicas e Diretrizes Terapêuticas da imunossupressão no Transplante renal. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210113_PCDT_Imunossupressao_Transplante-Renal.pdf>. Acesso em: 24 de maio de 2022.



e sintomas, inibindo a destruição das articulações e melhorando as funções físicas e de saúde relacionadas à qualidade de vida. Também é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa³.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que **não há indicação na bula da Leflunomida 20mg³** para o quadro clínico que acomete o Autor - **nefropatia associada ao poliomavírus**. Isto significa que o medicamento não está aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA para o manejo dessa doença, o que caracteriza **uso off-label**.
2. 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 aprovado⁴.
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 2013. Contudo, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso *off-label* do medicamento **Leflunomida** no tratamento da **nefropatia associada ao poliomavírus**.
4. Recentemente foi aprovada a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, que dispõe sobre os processos de incorporação de tecnologias ao SUS e sobre a utilização pelo SUS de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da ANVISA, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (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. A **Leflunomida não foi avaliada** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o **tratamento da nefropatia devido à infecção por poliomavírus**.
6. Este Núcleo buscou por evidências científicas para avaliar a indicação do **Leflunomida** no tratamento da **nefropatia associada ao poliomavírus**.
7. De acordo com editorial publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia, o diagnóstico precoce da infecção por poliomavírus foi associado a intervenção terapêutica precoce, levando principalmente à redução da terapia imunossupressora, isolada ou associada a protocolos antivirais como **Leflunomida** ou Cidofovir. Esta abordagem foi associada a uma melhoria na sobrevida do enxerto nos casos em que a virúria ou a viremia foram

³ Bula do medicamento Leflunomida (Arava®) por Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351627551201984/?substancia=5839>>. Acesso em: 24 de maio de 2022.

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: 24 de maio de 2022.



eliminadas com a terapia. No entanto, em cerca de 50% dos casos a viremia persistiu apesar de alterações na imunossupressão, com progressão para perda do enxerto¹.

8. Tratamento com **Leflunomida**, na dose diária de 20-60mg, em pacientes com nefropatia devido à infecção por poliomavírus reduz significativamente a carga viral no sangue e na urina. Não houve diferença no tratamento com leflunomida, apenas, e leflunomida mais cidofovir em acompanhamento de 12 meses. Em acompanhamento de 6 a 40 meses, perda de enxerto ocorreu em 15%. Ausência de toxicidade renal e menor redução da imunossupressão são vantagens em relação ao uso de cidofovir isoladamente^{5,6}.

9. De acordo com revisão sistemática publicada em 2020, a nefropatia associada ao poliomavírus é observada em cerca de 5% dos pacientes transplantados renais e pode levar à falência crônica do enxerto ou à perda do enxerto. Nenhuma terapia eficaz está disponível. A leflunomida mostrou resultados promissores no nefropatia devido à infecção por poliomavírus (BKVAN). A farmacocinética parece ter um impacto importante na eficácia da leflunomida no BKVAN. Novos eventos adversos da leflunomida foram descritos, e anemia hemolítica e microangiopatia trombótica. No geral, o risco de viés nos estudos foi avaliado como alto e a qualidade da evidência foi classificada como baixa. O papel da leflunomida no BKVAN permanece incerto, mas estudos adicionais parecem razoáveis e devem abordar aspectos farmacocinéticos⁷.

10. Considerando o exposto, informa-se que embora o papel da Leflunomida na nefropatia devido à infecção por poliomavírus (BKVAN) permaneça incerto, a Leflunomida mostrou resultados promissores na BKVAN que é a principal causa infecciosa de perda do enxerto.

11. Quanto à disponibilização pelo SUS: informa-se que **Leflunomida 20mg é fornecida** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, 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, atendendo, também, ao disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF. Os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) contempladas. Assim, **a patologia do Demandante não está dentre as contempladas para a retirada do medicamento por meio do CEAF, impossibilitando a obtenção desse medicamento de forma administrativa.**

12. Destaca-se que não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado pelo Ministério da Saúde para o tratamento nefropatia devido à infecção por poliomavírus. Portanto, **não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nesta circunstância.**

⁵ Williams JW, Javadi B, Kadambi PV, Gillen D, Harland R, Thistlewaite JR, et al. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. N Engl J Med 2005;352(11):1157-8. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784677/>>. Acesso em: 24 de maio de 2022.

⁶ Josephson MA, Gillen D, Javadi B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. Transplantation 2006;81(5):704-10. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16534472/>>. Acesso em: 24 de maio de 2022.

⁷ Schneidewind, L. et al. Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients - A systematic review. Transplantation Reviews, vol. 34, nº 4, 2020 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611496/>>. Acesso em: 24 de maio de 2022.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

13. O medicamento aqui pleiteado possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

É o parecer.

Ao 1º Juizado Especial Fazendário da Comarca da Capital do Estado do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

ALINE ROCHA S. SILVA

Farmacêutica
CRF-RJ 14.429
ID. 4357788-1

ALINE PEREIRA DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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