



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 115/2019

Vitória, 21 de janeiro de 2019

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas 3º Juizado Especial Criminal Vila Velha – MMa. Juíza de Direito Dra. Ilaceia Novaes – sobre o medicamento: **Fumarato de Dimetila 240 mg (Tecfidera®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos médicos juntados aos autos, a Requerente, 25 anos, é portadora de esclerose múltipla remitente recorrente desde 2012 fez uso de interferon beta 1A 30mcg por 4 anos quando apresentou falha terapêutica caracterizada por vários surtos. Assim, a médica assistente optou por trocar a medicação por fumarato de dimetila 240mg 1 vez ao dia e a paciente encontra-se bem, sem surtos. CID G35.
2. Consta receita médica, exames laboratoriais e ressonância magnética do crânio.
3. Consta protocolo de atendimento com abertura de processo na Farmácia Cidadã em 26/09/18.
4. Consta documento emitido pela Secretaria de Estado da Saúde em 18/12/18 informando o indeferimento provisório da solicitação do medicamento fumarato de dimetila pois a sua oferta ao SUS ainda não foi efetivada pelo Ministério da Saúde.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

5. **A PORTARIA CONJUNTA Nº 10, de 02 de abril de 2018 aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.**

DA PATOLOGIA

1. A **Esclerose múltipla (EM)** é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18-55 anos de idade, mas casos fora destes limites têm ocorrido. No Brasil, sua taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes.
2. Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico (em casos sem tratamento – história natural). As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos .
3. O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

(pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivocomportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento para a **Esclerose múltipla** está na dependência da fase clínica da doença e da deficiência que o paciente apresenta. A terapêutica a ser instituída visa o tratamento das recaídas com surtos, o controle da progressão da doença, alívio dos sintomas, melhora mais rápida da recuperação bem como o tratamento de complicações e/ou incapacidades. Assim, além do uso de medicamentos é importante a realização de fisioterapia, exercícios regulares, repouso (em algumas situações) e até mesmo acompanhamento psicológico.
2. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esclerose Múltipla, o tratamento preconizado incluem fármacos denominados imunomoduladores. **A betainterferona foi o primeiro medicamento a demonstrar eficácia, independentemente de sexo, e é o fármaco de referência no tratamento da EM.**
3. Em casos de **EM-RR** refratários a betainterferona, preconiza-se trocá-la por glatirâmer, pois há elevada taxa de anticorpos neutralizantes que reduzem a eficácia das interferonas. A associação de betainterferona com glatirâmer não demonstrou benefício em ensaio clínico que incluiu 1.008 pacientes seguidos por 3 anos.
4. Em 2017 a teriflunomida foi incorporada **como opção na primeira linha de tratamento, como o são também a betainterferona e o glatirâmer.** A escolha



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

muitas vezes é definida pela via de administração, por intervalo ou por perfil de efeitos adversos. A **azatioprina** deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz. O **fumarato de dimetila** foi incorporado como opção terapêutica após falha de algum dos medicamentos da primeira linha de tratamento.

5. O uso de **fungolimode** foi aprovado para o tratamento de pacientes adultos com EM-RR após falha terapêutica ou resposta sub-ótima aos medicamentos da primeira linha de tratamento. Se trata de um modulador do receptor esfingosina-1-fosfato que atua no bloqueio de receptores nas células T (esfingosina-1-fosfato) e está associado a reduções significativas na incidência de surtos, da taxa anualizada de surtos e da progressão de incapacidade.
6. O **natalizumabe**, anticorpo monoclonal que reduz a taxa de surtos e a progressão da incapacidade é o medicamento indicado para **casos de falha terapêutica ao fungolimode, tendo seu benefício definido em ensaios clínicos em meta-análise.** Reações adversas graves, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) foi relatada com natalizumabe, principalmente quando usado em associação com betainterferona. Em função dos casos de LEMP, preconiza-se o uso do natalizumabe sem qualquer associação com outro imunomodulador ou imunossupressor, sendo esta uma condição indispensável para sua administração. **Neste sentido, preconiza-se o uso de natalizumabe em caso de falha terapêutica ou história de alergia ao fungolimode.**
7. Portanto, tendo o paciente iniciado o tratamento para EM-RR com algum dos medicamentos da primeira linha (glatirâmer, betainterferona ou teriflunomida) e, por intolerância, reações adversas ou falta de adesão ao tratamento, o medicamento deve ser substituído por outro da primeira linha ou pelo fumarato de dimetila. Já para os casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer um dos medicamentos de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

primeira linha, este pode ser substituído por outro da primeira linha, fumarato de dimetila ou fingolimode. Apenas nos casos de falha terapêutica com fingolimode ou contraindicação a este, deve-se prescrever o natalizumabe.

8. A estratégia terapêutica a ser adotada no tratamento da esclerose múltipla deverá ser:

8.1 Primeira linha de tratamento: betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida. A Betainterferona, glatirâmer e teriflunomida são os fármacos de primeira escolha terapêutica. A azatioprina é considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa).

8.2 Segunda linha de tratamento: betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode.

- Em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila.
- Em casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila ou por fingolimode.

8.3 Terceira linha de tratamento: fingolimode.

- Em casos de falha terapêutica após tratamento preconizado na segunda linha de tratamento, preconiza-se o uso do fingolimode, caso não tenha sido utilizado em segunda linha.

8.4 Quarta linha de tratamento: natalizumabe.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- Em casos de falha terapêutica ao tratamento da terceira linha ou contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado, indica-se o natalizumabe.

DO PLEITO

1. **Fumarato de dimetila 240 mg (Tecfidera®)**: de acordo com bula registrada na ANVISA, é indicado no tratamento da esclerose múltipla recorrente remitente.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. De acordo com a **Portaria MS/SCTIE nº 39, de 04 de setembro de 2017**, o medicamento **Fumarato de Dimetila** foi incorporado para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, tendo como base o Relatório de Recomendação da CONITEC nº 286/17 (Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer).
2. Conforme deliberação final presente no Relatório de Recomendação da CONITEC nº 286/17, foi recomendada a incorporação do fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente **após falha com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde**.
3. Em 02 de abril de 2018 foi publicada a Portaria Conjunta nº 10 aprovando o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla, que por sua vez estabelece o conceito geral da esclerose múltipla, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação.
4. Cabe informar ainda que se encontram padronizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento aos pacientes portadores de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

esclerose múltipla os medicamentos **Azatioprina 50 mg comprimido, Betainterferona (1A ou 1B) seringa preenchida, Fingolimode 0,5 mg capsula, Acetato de glatirâmer 20 mg seringa preenchida, Metilprednisolona 500 mg frasco-ampola, Teriflunomida 14 mg comprimido e Natalizumabe 300 mg frasco-ampola**, sendo disponibilizados pelas Secretarias Estaduais de Saúde por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, através das Farmácias Cidadãs Estaduais, a todos os pacientes que comprovadamente necessitarem, em conformidade com o referido protocolo clínico.

5. Neste protocolo preconiza-se o uso das **betainterferonas, glatirâmer e teriflunomida como primeira escolha para o tratamento da doença**. A **betainterferona** foi o primeiro medicamento a demonstrar eficácia, independentemente de sexo, e é o fármaco de referência no tratamento da EM. Em casos de EM-RR refratários a betainterferona, preconiza-se trocá-la por **glatirâmer**, pois há elevada taxa de anticorpos neutralizantes que reduzem a eficácia das interferonas. A associação de betainterferona com glatirâmer não demonstrou benefício em ensaio clínico que incluiu 1008 pacientes seguidos por 3 anos. A escolha muitas vezes é definida pela via de administração, por intervalo ou por perfil de efeitos adversos. A **azatioprina** deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz.
6. **O fumarato de dimetila deve ser usado como opção terapêutica após falha de algum dos medicamentos da primeira linha de tratamento**. O uso de **fingolimode** foi aprovado para o tratamento de pacientes adultos com EM-RR **após falha terapêutica ou resposta sub-ótima aos medicamentos da primeira linha de tratamento**. O **natalizumabe**, anticorpo monoclonal que reduz a taxa de surtos e a progressão da incapacidade é o medicamento indicado para **casos de falha terapêutica ao fingolimode, tendo seu benefício definido em ensaios**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

clínicos de meta-análise.

7. **Portanto, tendo o paciente iniciado o tratamento para EM-RR com algum dos medicamentos da primeira linha (glatirâmer, betainterferona ou teriflunomida) e, por intolerância, reações adversas ou falta de adesão ao tratamento, o medicamento deve ser substituído por outro da primeira linha ou pelo fumarato de dimetila.** Já para os casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer um dos medicamentos de primeira linha, este pode ser substituído por outro da primeira linha, fumarato de dimetila ou fingolimode. Apenas nos casos de falha terapêutica com fingolimode ou contraindicação a este, deve-se prescrever o natalizumabe.
8. Quanto ao medicamento **Fumarato de Dimetila (princípio ativo do medicamento Tecfidera®)**, foi incorporado como opção terapêutica **na segunda linha de tratamento após falha de algum dos medicamentos da primeira linha de tratamento**, ou seja, em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer um dos medicamentos de primeira linha.
9. No presente caso, consta informação em laudo médico de que a paciente apresenta a doença desde 2012, fez uso de interferon beta 1A 30mcg por 4 anos quando apresentou falha terapêutica caracterizada por vários surtos. Assim, a médica assistente optou por trocar a medicação por fumarato de dimetila 240mg 1 vez ao dia e a paciente encontra-se bem, sem surtos. Dessa forma, o medicamento pleiteado se constitui em uma alternativa de tratamento para o caso em tela.
10. No entanto, considerando que o medicamento **fumarato de dimetila** foi incorporado pelo SUS em setembro/2017 para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer; considerando a publicação do novo protocolo da Esclerose Múltipla em abril/18, **entende-se que cabe à Secretaria de Estado da Saúde a disponibilização do medicamento**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

pleiteado nos casos de solicitação administrativa, desde que se enquadrem ao protocolo vigente, sem prejuízo ao tratamento necessário ao paciente.

11. **De acordo com informações obtidas junto à Gerência de Assistência Farmacêutica (GEAF) na presente data, a previsão para o envio do medicamento pelo Ministério da Saúde é até o fim de janeiro de 2019, devendo a requerente solicitá-lo novamente junto à Farmácia Cidadã.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **PORTARIA CONJUNTA Nº 10, de 02 de abril de 2018.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Esclerose Múltipla. Brasília, 2018. Acesso em: 21 de janeiro 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. **Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer.** Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – 286/17. Disponível em:



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Fumarato_de_dimetila_Esclerose_Multipla_286_2017_FINAL.pdf. Acesso em 21 de janeiro 2019.

GOLD, R.; JAWAD, A.; MILLER, D.H., et. al. **Experta opinion: Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies.** Journal of Neuroimmunology 2007;187:156-158. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1749936>>6. Acesso em 21 de janeiro 2019.

MERINO, J. A. G.; QUÍLEZ, M. R. B.. Tratamento farmacológico de la sclerosis múltiple. **Información terapéutica del sistema de salud.** Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, v. 31, n. 4, p. 111-117. 2007. Disponível em: <http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol31_4EsclerosisMultiple.pdf>. Acesso em 21 de janeiro 2019.

SANCHEZ L'ÓPEZ ETA AL. Evaluación **positiva de medicamentos: 1.er trimestre 2013.** Sanid. Mil.vol.69no.2Madridabr.-jun.2013. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1887-85712013000200007&script=sci_arttext>. Acesso em 21 de janeiro 2019.

Bula do Medicamento **Tecfidera® 240 mg.** Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12393452016&pIdAnexo=3094437. Acesso em 21 de janeiro 2019.

ÁLVAREZ-PINZON, Andrés M. et al. Revisión de la literatura: relación e importancia de los canales de potasio en esclerosis múltiple. **Revista Colombiana de Enfermería**, v. 8, n. 8, p. 112-122.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

GOODMAN, A. D. et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. **The Lancet**, v. 373, issue 9665, p. 732-738, 2009.

Potter PJ et al. Randomized double-blind crossover trial of fampridine-SR (sustained release 4-aminopyridine) in patients with incomplete spinal cord injury. **J Neurotrauma.**, v. 15, n. 10, p. 837-49, 1998.