



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ASSUNTOS ESPECIAIS EM CONTENCIOSO JUDICIAL E EXTRAJUDICIAL

PARECER REFERENCIAL n. 00010/2020/CONJUR-MS/CGU/AGU

NUP: 25000.120389/2019-58

INTERESSADOS: SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS/SCTIE/MS E OUTROS

ASSUNTOS: FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS

EMENTA: DIREITO CONSTITUCIONAL. DIREITOS SOCIAIS. DIREITO À SAÚDE. FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO PATISIRAN (ONPATTRO). MEDICAMENTO SEM REGISTRO NA ANVISA E NÃO INCORPORADO AO SUS. REQUISITOS E LIMITES PARA A OBRIGAÇÃO DO PODER PÚBLICO DE FORNECER MEDICAMENTOS. PARECER REFERENCIAL.

PONTOS RELEVANTES DA ABORDAGEM DO PARECER REFERENCIAL:

- 1 - O MEDICAMENTO NÃO ESTÁ INCLUÍDO NA RENAME E NÃO FOI ANALISADO PELA CONITEC.
- 2 - O MEDICAMENTO NÃO POSSUI REGISTRO NA ANVISA.
- 3 - EXISTÊNCIA DE PROTOCOLO CLÍNICO NO SUS PARA A ENFERMIDADE - PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 02 DE OUTUBRO DE 2018.
- 4 - AUSÊNCIA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE O MEDICAMENTO.
- 5 - O MEDICAMENTO NÃO FOI CONSIDERADO CUSTO-EFETIVO EM OUTROS PAÍSES.
- 6 - PROVÁVEL IMPACTO DE 7 BILHÕES DE REAIS AO ORÇAMENTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

1. RELATÓRIO

1. Cuida-se de manifestação jurídica referencial construída sobre o fornecimento do medicamento **PATIRISAN (ONPATTRO)**, inscrito entre os 10 (dez) medicamentos com maior impacto financeiro aos cofres públicos e que possui contexto técnico e jurídico de densidade suficiente a justificar orientação consultiva cuja referência não só dispensa questionamento particulares, como também promove um incremento de informações aos órgãos que atuam em processos administrativos ou judiciais cujo objeto seja esse.

2. É o relatório. Passa-se às informações.

2. INFORMAÇÕES

3. As presentes Informações foram elaboradas com base nas seguintes manifestações técnicas:

- I) NOTA TÉCNICA Nº 5194/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS (SEI nº 0011651187);
- II) NOTA TÉCNICA Nº 27/2019-CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS (SEI nº 0011743419);
- III) PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO elaborada pelo NATS HC/UFGM;
- IV) NOTA TÉCNICA Nº 2788/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS (SEI nº 10059303)

4. Nesta manifestação, serão analisados os principais pontos destacados pelas áreas técnicas deste Ministério da Saúde a respeito da doença, diagnóstico, tratamento e medicamento utilizado.

2.1 A DOENÇA: POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR (CID 10 E85.1)

5. As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos. As amiloidoses têm como mecanismo fisiopatológico comum a proteotoxicidade de moléculas precursoras aberrantes, devido à mutação, ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias, e finalmente se depositam como fibrilas de amiloide no interstício tecidual. Este depósito causa disfunção de diversos órgãos.

6. Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR).

7. A TTR é uma proteína predominantemente sintetizada no fígado (98%) e que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol. Quando a TTR sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja por mutação, no caso das formas hereditárias, ou outro mecanismo, na forma senil, esta última ligada ao depósito tecidual de TTR nativa, há a consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides, são as amiloidoses ligadas à TTR.

8. A polineuropatia amiloidótica familiar mediada por transtirretina (TTR) é uma condição hereditária autossômica dominante, com mutações identificadas no gene TTR1. A TTR é uma proteína de transporte tetramétrica que transporta vitamina A e roxina, sintetizada no fígado (98%), plexo coroado e no epitélio pigmentado da retina. É caracterizada por polineuropatia devido à deposição amiloide nos nervos periféricos e nos principais órgãos, pela desagregação da TTR2,3.

9. Os órgãos mais afetados pelo depósito de TTR são os nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, olhos e sistema nervoso central, causando dano tecidual por compressão, obstrução, insuficiência circulatória e aumento do estresse oxidativo.

10. O início da doença varia da segunda à nona década de vida, podendo ser dividida em início precoce (antes dos 50 anos de idade) e início tardio (acima dos 50 anos). Se não tratada, leva a morte em aproximadamente 10 anos a 15 anos.

11. Os primeiros sintomas são dor e parestesia nos pés, associada à dor no membro inferior distal e perda sensorial térmica, seguida por perda leve do toque e hipo ou arreflexia do tornozelo. Também pode ser observado perda de peso, impotência, diarreia ou constipação, olhos e bocas secas. Cardiomiopatia pode ocorrer no estágio final de pacientes de início precoce ou estágio inicial de pacientes de início tardio. Nos olhos, a opacidade vítrea, o glaucoma, a angiopatia amiloide ocular e os olhos secos são comuns. Nos rins, proteinúria é o primeiro achado, podendo progredir para síndrome nefrítica ou nefrótica e insuficiência renal. Acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório e convulsões epiléticas são possíveis complicações em longo prazo.

12. A prevalência global da condição, recentemente estimada, é de cerca de dez mil casos, apesar de haver considerável incerteza (entre 5.526 e 39.468 casos). É considerada uma condição endêmica em Portugal, Suécia e regiões específicas do Japão. No Brasil, a prevalência ainda é desconhecida, mas estima-se que existam mais de cinco mil casos.

2.2 TRATAMENTO NO SUS: PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) DA PELINEUROPATIA AMILOIDÓTICA - PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 02 DE OUTUBRO DE 2018.

13. No Brasil, os pacientes que sofrem com doenças raras são beneficiado pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS, tratada pela Portaria GM/MS nº. 199/2014, que tem como objetivo reduzir a mortalidade e a incapacidade causadas por doenças raras, bem como contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com doenças raras.

14. Está organizada no conceito das Redes de Atenção à Saúde, considerando-se todos os pontos de atenção, bem como os sistemas logísticos e de apoio necessários para garantir a oferta de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos de forma oportuna para as pessoas com doenças raras.

15. A linha de cuidado da atenção às pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde, e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

16. Entende-se por atenção especializada ambulatorial e hospitalar no cuidado às pessoas com DR um conjunto de diversos pontos de atenção já existentes na Rede de Atenção à Saúde (RAS), com diferentes densidades tecnológicas, para a realização de ações e serviços de urgência, serviços de reabilitação, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica de forma resolutiva e em tempo oportuno.

17. São propostos, além da atenção especializada supracitada, Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras como componentes estruturantes complementares da RAS. Os Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em DR serão responsáveis por ações preventivas, diagnósticas e terapêuticas aos indivíduos com doenças raras ou com risco de desenvolvê-las, de acordo com eixos assistenciais.

18. Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pessoas com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas capacitadas apropriadamente, com o objetivo de ajudar o indivíduo ou a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e o manejo disponível.

19. **Especificamente em relação a doença polineuropatia amiloidótica familiar (CID 10 E85.1) foi elaborado Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a assistência e tratamento integral dos pacientes. De acordo com o PCDT, o tratamento é complexo e requer medidas específicas para o controle da progressão da amiloidogênese sistêmica, além de terapia direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose.**

20. A doença requer um cuidado por uma equipe multidisciplinar, tendo em vista as manifestações clínicas variadas. O comprometimento progressivo da mobilidade requer o acompanhamento por fisiatra/fisioterapeuta e pode exigir o uso de órteses e de aparelhos para auxiliar na deambulação. Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias, como descompressão de nervos. Os pacientes apresentam dor neuropática, que pode requerer o uso de medicamentos como antidepressivos, anticonvulsivantes e analgésicos. Os sintomas gastrointestinais, especialmente a constipação, diarreia e gastroparesia podem ser tratados com medidas dietéticas e farmacológicas. As complicações cardíacas requerem monitoramento e uso eventual de marcapasso ou aparelhos de ressincronização. O acompanhamento oftalmológico é necessário para monitorizar o acúmulo de amiloide no vítreo e o surgimento de glaucoma. Por fim, os pacientes podem apresentar insuficiência renal e evoluir para hemodiálise.

21. Segundo apontou a CGJUD na NOTA TÉCNICA Nº 2788/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS, o tratamento no SUS ocorre da seguinte forma:

"- Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Para o tratamento do **Polineuropatia Amiloidótica Familiar** (CID10 - E85.1 - Amiloidose heredofamiliar neuropática), o SUS disponibiliza o medicamento **Tafamidis meglumina: cápsulas de 20 mg** (recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR), por meio do **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF, desde que atenda aos critérios de inclusão do PCDT.**

O Protocolo Clínico onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da **Polineuropatia Amiloidótica Familiar** está regulamentado por meio da **Portaria Conjunta nº 22, de 02 de outubro de 2018.**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. **Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar devem ser atendidos preferencialmente em serviços de atenção especializada em doenças raras, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.**

É necessário o estabelecimento e manutenção dos serviços especializados ou serviços de referência em doenças raras para o diagnóstico e acompanhamento da doença e para realização de testes présintomáticos para familiares e dispensação dos tratamentos recomendados. Os serviços especializados ou de referência têm de estar capacitados com equipe multiprofissional que abranja neurologista com expertise em doenças neuromusculares e eletrofisiologia, cardiologista, ecocardiografistas, nefrologistas, oftalmologistas, gastroenterologistas, neuropatologistas, hematologistas, geneticistas, fisiatras, especialistas em cintilografia e outros métodos de imagem como a ressonância magnética (RM), nutricionistas, psicólogos e psiquiatras.

- Dor Crônica

Cabe salientar que em âmbito nacional, foi aprovado em 2012, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da **Dor Crônica**, no qual abrange o tratamento de três tipos principais de dor: dor mista, **dor neuropática** (compressão de nervos e raízes) e dor nociceptiva. Como tratamento o PCDT preconiza analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares, antidepressivos, opiáceos e antiepiléticos, quais sejam: medicamentos analgésicos (**dipirona sódica e paracetamol**), anti-inflamatórios (**ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona e fosfato sódico de prednisolona**), antidepressivos (**cloridrato de amitriptilina - 25 mg comprimido, 75 mg comprimido, cloridrato de clomipramina - 10 mg comprimido, 25 mg comprimido, cloridrato de nortriptilina - 10 mg cápsula, 25 mg cápsula, 50 mg cápsula, 75 mg cápsula e fluoxetina - 20 mg cápsula, 20 mg comprimido (antidepressivos); e antiepiléticos (valproato de sódio ou ácido valproico - comprimido de 250 e 500 mg, xarope e solução oral de 50 mg/ml, carbamazepina - comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/ml, fenitoína - 100 mg comprimido, 20 mg/ml suspensão oral, 50 mg/ml solução injetável e fenobarbital - 100 mg/ml solução injetável, 100 mg comprimido, 40 mg/ml solução oral), por meio do CBAF, e os medicamentos antiepiléticos: gabapentina e os opiáceos: fosfato de codeína, metadona e sulfato de morfina (fornecidos por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica - CEAF), desde que se atenda aos critérios de inclusão do referido PCDT, que contempla as CID10 R52.1 (dor crônica intratável) e CID10 R52.2 (outra dor crônica). O Protocolo Clínico onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da Dor Crônica está regulamentado por meio da **Portaria SAS/MS nº 1083, de 02 de outubro de 2012**, retificada em 27 de novembro de 2015.**

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravamento à saúde. A elaboração e atualização dos PCDT são baseadas em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

- Gastrointestinais

Para o tratamento dos sintomas gastrointestinais, o SUS disponibiliza os medicamentos: **hidróxido de alumínio** (comprimido de 230mg e 300mg e suspensão 61,5mg/ml), **omeprazol** (cápsula de 20mg), **cloridrato de ranitidina** (25 mg/mL solução injetável, 15 mg/mL xarope e 150 mg comprimido), **cloridrato de metoclopramida** (comprimido 10mg, solução injetável 5mg/ml e solução oral 4mg/ml) e os fitoterápicos **alcachofra (Cynara scolymus L.), cáscara-sagrada (Rhamnus purshiana DC.), espinheira-santa (Maytenus officinalis Mabb.) e plantago (Plantago ovata Forssk.)**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica - CBAF.

- Cardiopatias

Alternativamente, para o tratamento das cardiopatias, o SUS disponibiliza os medicamentos: **captopril, maleato de enalapril** (os inibidores da enzima de conversão da angiotensina - ECA), **losartana** (antagonistas de receptores de angiotensina), **anlodipino, nifedipino e verapamil** (bloqueadores de canais de cálcio), **propranolol, atenolol, carvedilol, succinato e tartarato de metoprolol** (bloqueadores adrenérgicos), **cloridrato de dobutamina** (agente inotrópico de ação direta), **mononitrato de isossorbida** (nitratos), **acetazolamida** (inibidor da anidrase carbônica), **furosemida, espironolactona** (antagonistas da aldosterona) e **hidroclorotiazida** (diuréticos), **amiodarona, propafenona, hidralazina, metildopa e di** e os **anti-agregante plaquetário, o ácido acetilsalicílico** (fármaco de primeira escolha

para inibição da agregação plaquetária), o anticoagulante oral **varfarina sódica** e **heparina sódica**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica - CBAF, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema.

- Transplante de fígado

O transplante de fígado tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, pela remoção do principal sítio de produção de qualquer TTR, mutada ou não. Com a substituição do fígado, espera-se que não haja progressão da doença. Pelo fato de não ser uma medida terapêutica curativa das lesões, o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio I) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento. As indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem-se dar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.

O Ministério da Saúde aprovou o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes através da Portaria Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, que normatiza as regras de atualização, padronização e aperfeiçoamento de todo o processo de transplantes realizado no território nacional.

O SUS disponibiliza para pacientes portadores de doenças raras procedimentos como: fisioterapia, fonoterapia e nutrição.

Ressalte-se que a reabilitação física é prevista no âmbito do SUS, conforme Portaria nº 793, de 24 de abril de 2012, que institui a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Além disso, o SUS disponibiliza Terapia de nutrição parenteral e enteral, conforme Portaria nº 120, de 14 de abril de 2009.

Todos os medicamentos e tratamento descritos como alternativas terapêuticas disponíveis são com base em protocolos e dados de literatura e deverão ser submetidos a avaliação de médico assistente ou especialista na área, o qual avaliará a possibilidade de substituição, conforme características próprias e variações individuais, mediante caso clínico, específico para cada paciente."

22. **Como visto, o Protocolo Clínico e Diretrizes para Tratamento (PCDT) do Ministério da Saúde para tratamento da amiloidose hereditária mediada por TTR (também chamada de polineuropatia da amiloidose familiar - PAF) não inclui o uso do medicamento Patisiran.**

2.3 NECESSIDADE DE OBSERVÂNCIA DOS PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PDCT)

23. Conforme mencionado pela CGJUD e pela SCTIE nas manifestações técnicas, por meio da Portaria Conjunta nº 22, de 02 de outubro de 2018, foi aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Tal documento estabelece parâmetros sobre a polineuropatia amiloidótica familiar no Brasil e apresenta diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença.

24. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, nos termos do que dispõe o art. 19-N da Lei nº 8.080/90, *"é o documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença e do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS."*

25. O documento tem como objetivo apresentar o consenso técnico-científico formulado dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação.

26. A competência para editar os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é do Ministério da Saúde, na forma do art. 19-Q da Lei 8.080/90, com assessoramento da CONITEC:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. [\(Incluído pela Lei nº 12.401, de 2011\)](#)

27. Pode-se dizer que o PCDT é um instrumento de extrema importância para a efetivação da política de saúde, expressamente previsto na Lei 8.080/90, funcionando não apenas como um elemento normativo do direito sanitário, mas também como garantidor do tratamento isonômico dos pacientes, de acordo com critérios de efetividade, eficiência, eficácia e segurança do tratamento.

28. **É preciso que os operadores do direito observem o previsto nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, só permitindo a utilização de outros medicamentos ou procedimentos ali determinados quando já tiverem sido esgotadas ou forem inviáveis no quadro clínico do usuário do SUS.** Neste sentido é também a orientação do Conselho Nacional de Justiça, pelo Enunciado nº 4 da I Jornada de Direito da Saúde, promovida pelo Fórum Nacional de Saúde do CNJ:

"Enunciado nº 4

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são elementos organizadores da prestação farmacêutica, e não limitadores. Assim, no caso concreto, quando todas as alternativas terapêuticas previstas no respectivo PCDT já tiverem sido esgotadas ou forem

inviáveis no quadro clínico do paciente usuário do Sistema Único de Saúde (SUS), pelo princípio do art. 198, III da CF, pode ser determinado judicialmente o fornecimento, pelo SUS, do fármaco não protocolizado."

29. Cumpre destacar que nesses casos, em que já há PCDT publicado e está sendo pleiteado medicamento não previsto no documento, a jurisprudência vem entendendo pela necessidade de se demonstrar a impossibilidade de utilização do medicamento ou tratamento previsto no PCDT.

AGRAVO DE INSTRUMENTO. ESCLEROSE MÚLTIPLA. MEDICAMENTO. REQUISITOS NÃO PREENCHIDOS. DECISÃO MANTIDA. 1. Agravo de instrumento contra decisão que indeferiu a antecipação dos efeitos da tutela, em que o recorrente objetivava o fornecimento do medicamento Fingolimode para o tratamento de esclerose múltipla. 2. No julgamento pelo Plenário do STF (STA 175-AgR/CE), restou assentada a possibilidade de, após a análise minuciosa das circunstâncias de cada caso concreto e a realização de juízo de ponderação, o Poder Judiciário garantir o direito à saúde por meio do fornecimento de medicamento ou tratamento indispensável para o aumento de sobrevida e a melhoria da qualidade de vida do paciente da rede pública de saúde. 3. No caso, o pedido de medicamento Fingolimode (Gilenya) deve ser examinado com sérias restrições, no sentido de se atestar, antes do provimento jurisdicional, se existem, ao menos, medicações alternativas disponíveis. **Não se pode mais, via judicial, autorizar de forma quase automática a aquisição individualizada de medicamentos raros e caros.** 4. No Parecer Técnico 0164/2016 (fl.71/75), da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, afirma-se que **não se nega a fornecer ao autor o medicamento pleiteado, desde que o mesmo comprove que houve falha terapêutica ao uso dos medicamentos betainterferona e glatirâmer, com impossibilidade de uso de natalizumabe.** 5. No caso, o autor apresenta tão somente um laudo subscrito por médico particular (fl.82), no qual relata que o paciente "não usou Natalizumabe antes do Fingolimode porque o escalonamento de tratamento para sua doença não mostrava necessidade de indicar anticorpo monoclonal antes do imunossupressor seletivo." **6. Havendo política pública alcançando a prestação de saúde requerida, a parte possui direito subjetivo à execução desta, cabendo, contudo, inscrever-se no SUS para o fornecimento da medicação e a renovação da prescrição médica, cumprindo-se os requisitos estabelecidos no PCDT. Não cabe ao Judiciário privilegiar situações individuais em detrimento das políticas públicas que buscam o atendimento de toda a população de forma igualitária.** 7. Agravo de instrumento desprovido.

(AG - Agravo de Instrumento - Agravos - Recursos - Processo Cível e do Trabalho 0006711-67.2016.4.02.0000, SALETE MACCALÓZ, TRF2 - 6ª TURMA ESPECIALIZADA.)

CONSTITUCIONAL. ADMINISTRATIVO. FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO. A D E . IMPOSSIBILIDADE. 1. Rejeitada a ilegitimidade passiva ad causam da União, eis que, não estando o medicamento em questão na Portaria nº 1.554/2013, do Ministério da Saúde, tampouco na Portaria GM nº 199/2013, não há como adotar a divisão de competências das mesmas para afastar a responsabilidade do Ente federal pelo seu fornecimento. 2. A autora pleiteia o fornecimento do medicamento PEGVISOMANT (SOMAVERT) para o tratamento de acromegalia, apresentando, para tanto, receituário médico emitido por profissional do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. 3. Da leitura do artigo 196 da Constituição, conclui-se não ser exigível que o Estado forneça todo e qualquer tratamento médico ou medicamento, mas apenas aqueles ofertados no bojo de políticas públicas previamente elaboradas pelo Poder Executivo, a quem compete, prioritariamente, o planejamento e a execução de ações preventivas e curativas na área da saúde, de acordo com as limitações orçamentárias existentes. **4. A Portaria nº 199, de 25/02/2013, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT para o tratamento da acromegalia. O PEGVISOMANTO não foi incluído na listagem de medicamentos em decorrência da limitação de dados que demonstrem a sua efetividade e segurança por períodos mais prolongados e, também, pela relação de custo-efetividade desfavorável.** 5. Não deve haver, a princípio, interferência casuística do Judiciário na distribuição de medicamentos e insumos, comprometendo ainda mais nosso já abalado sistema de saúde, tendo em vista que tal gestão deve observar o princípio constitucional do acesso universal e igualitário às ações e prestações de saúde, apresentando-se viável através de políticas públicas que venham a repartir os recursos da forma mais eficiente possível, e não de forma individualizada. 6. Considerando a realidade do Sistema Único de Saúde, não se pode exigir do réu que forneça à paciente medicamento de alto custo que não consta na relação de 1 medicamentos e insumos disponibilizados pelo SUS, por violação ao princípio da isonomia. Obrigar a Administração Pública a custear toda e qualquer ação e prestação de saúde, somadas as centenas de **milhares de ações propostas, acabaria por ofender o princípio da reserva do possível, ante as evidentes limitações fático-econômicas existentes e, sob o intuito de conferir efetividade ao direito à saúde constitucionalmente reconhecido, violar-se-ia o princípio da isonomia, pondo em risco o próprio funcionamento do sistema público de saúde.** 7. Apelação provida para reformar a sentença, que extinguiu o processo sem julgamento do mérito, e, com fulcro no art. 515, § 3º, do CPC, julgar improcedente o pedido.

(AC - Apelação - Recursos - Processo Cível e do Trabalho 0001368-50.2013.4.02.5156, EDNA CARVALHO KLEEMANN, TRF2 - 7ª TURMA ESPECIALIZADA.)

2.4 O MEDICAMENTO OPATTRO (PATISIRAN)

30. O medicamento Onpattro™ contém patisiran, um ácido ribonucleico de cadeia dupla de pequena interferência (siRNA, small interfering ribonucleic acid) que tem como alvo específico uma sequência conservada geneticamente na região 3' não traduzida do mRNA de todas as TTR mutantes e do tipo selvagem. Patisiran está formulado como nanopartículas lipídicas para levar o siRNA aos hepatócitos, a fonte primária de proteínas TTR na circulação. Através de um processo natural chamado de interferência no RNA (RNAi), o patisiran causa a degradação catalítica do mRNA da TTR no fígado, resultando numa redução da proteína TTR plasmática.

31. **O medicamento Onpattro™ é indicado para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estágio 1 ou estágio 2. Não é recomendado a crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.**

32. Em relação às evidências científicas, a SCTIE, por meio da Nota Técnica, assim analisou:

"(...) O levantamento de evidências científicas foi realizado pela busca sistematizada na literatura na base MedLine (via PubMed), conforme quadro abaixo:

Base de dados	Estratégia de busca	Estudos encontrados	Estudos incluídos
MedLine (via PubMed)	((("transthyren familial amyloid polyneuropathy") OR "amyloidoc polyneuropathy")) AND patisiran	6	1

Quadro 1. Bases de dados e suas respectivas estratégias de busca e resultados

Adams e colaboradores (2018) realizaram um ensaio clínico fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar mediada por TTR. Pacientes com 18 a 85 anos; com mutação patogênica registrada de TTR; diagnóstico de amiloidose familiar mediada por TTR; com neuropatia periférica; Neuropathy Impairment Score (NIS) de 5 a 130 (varia de 0 a 244, com maiores escores indicando maior comprometimento), e um escore de incapacidade por polineuropatia de IIIb ou menor (escores mais altos indicam capacidade de andar mais debilitada); e função hepática e renal adequada foram elegíveis para o estudo.

Duzentos e vinte e cinco pacientes foram randomizados 2:1 para receber patisiran (n=148) ou placebo (n=77), a cada três semanas, por 18 meses. A randomização foi realizada de acordo com o início precoce da doença (<50 anos), presença da mutação V30M e uso prévio de estabilizador de TTR. Os pacientes apresentaram características semelhantes na linha de base.

O desfecho primário, mudança média na linha de base do mNIS+7 (varia de 0 a 304, com maiores escores indicando maior comprometimento), foi de $-6,0 \pm 1,7$ no grupo patisiran, comparado a $28,0 \pm 2,6$ no grupo placebo (diferença média dos quadrados mínimos de -34,0 pontos; IC 95% -39,9;-28,1, $p < 0,001$). Mais da metade (56%) dos pacientes que receberam o medicamento tiveram melhoras no escore mNIS+7 enquanto que apenas 4% do grupo placebo tiveram alguma melhora.

A qualidade de vida, avaliada pelo questionário Norfolk QoL-Diabec Neuropathy (maiores escores indicam pior qualidade de vida), apresentou melhoras no grupo patisiran. Ao final do estudo, 51% dos pacientes que receberam patisiran melhoraram o escore de qualidade de vida em comparação com 10% dos que receberam placebo.

Em relação à segurança, 97% dos pacientes reportaram eventos adversos, que foram considerados com gravidade de leve a moderada. A frequência e gravidade foi semelhante nos dois grupos. Os eventos mais comuns foram diarreia, edema periférico, queda, náuseas, constipação, infecção do trato urinário, fadiga, tosse e dor de cabeça. Sete pacientes (5%) do grupo patisiran e seis (8%) do grupo placebo vieram a óbito. As causas da morte foram de natureza cardiovascular e esperadas em pacientes com a doença.

(...)

O estudo de Adams e colaboradores apresenta algumas limitações metodológicas: não foi relatado como foi realizada a randomização nem a alocação; os avaliadores não estavam cegados para a alocação; houve descontinuação considerável de pacientes no grupo placebo (28%); nem todos os pacientes tiveram a avaliação dos desfechos secundários; o financiador participou de todas as etapas do estudo, inclusive a análise dos dados."

33. Como destacado pela SCTIE, os estudos a respeito do medicamento apresentam algumas limitações metodológicas, pois não foi relatado como foi realizada a randomização nem a alocação. Além disso, os avaliadores não estavam cegados para a alocação. Houve também descontinuação considerável de pacientes no grupo placebo (28%). Por fim, nem todos os pacientes tiveram a avaliação dos desfechos secundários.

34. Destacou, ainda, que o financiador participou de todas as etapas do estudo, inclusive da análise dos dados.

35. Já o Parecer Técnico-Científico elaborado pelo NATS HC/UFGM assim tratou sobre as evidências científicas, concluindo pela não recomendação do uso do medicamento:

"Busca e análise de evidências científicas:

Foram identificados dois estudos: um ensaio clínico randomizado (ECR) sem mascaramento fase III e um estudo clínico fase II (sem grupo comparador). Este último contribuiu para as análises de segurança. Quanto à eficácia, o ECR (com pacientes com amiloidose mediada por TTR estágios I e II) mostrou algum benefício do patisiran quando comparado com placebo na melhora dos sintomas e na qualidade de vida. Quanto à segurança, o perfil de toxicidade foi baixo com poucos eventos adversos graves.

Entretanto, o ECR é de curta duração (18 meses) e, considerando uma doença crônica, os efeitos da tecnologia precisariam ser avaliados em um cenário de tratamento de vida inteira. O estudo tem qualidade metodológica limitada, não foi mascarado, portanto, com alto risco de viés de condução e aferição principalmente para desfechos subjetivos. Houve desequilíbrio entre os grupos comparados quanto ao número de perdas ao longo do período de seguimento, portanto com alto risco de viés de atrito. O estudo é desenhado, analisado e relatado pelo fabricante do medicamento.

Para pacientes com doença estágio I há um medicamento disponível no SUS, o tafamidis, que, na ausência de estudos comparativos com o patisiran, deve ser a alternativa de tratamento elegível. Esse medicamento é oral e também mostrou benefícios terapêuticos, desse modo não há justificativa para sua substituição.

Para pacientes com estágio II ou maior da doença, não há alternativa terapêutica exceto o transplante hepático e tratamentos sintomáticos. Na falta de terapia medicamentosa disponível, o patisiran pode ser uma alternativa desde que tenha registro na ANVISA.

Conclusão:

- Amiloidose hereditária associada a TTR estágio I - FORTE CONTRA A RECOMENDAÇÃO DE USO.

- Amiloidose hereditária associada a TTR estágio II ou maior - FRACA CONTRA A RECOMENDAÇÃO DE USO."

2.5 INEXISTÊNCIA DE REGISTRO DO MEDICAMENTO NA ANVISA

36. **No Brasil, o medicamento ainda não tem registro sanitário aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou seja, não foi submetido à análise criteriosa quanto à segurança, eficiência e qualidade ficando, portanto, configurado o risco sanitário e consequentemente a vedação da importação e posterior entrega ao consumo do mesmo, conforme dispõe a Lei nº 6.360 de 23/09/73 e o Decreto nº 8.077, de 14/08/2013.**

37. Esse medicamento também **não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME e não possui preço registrado na CMED.**

38. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, foi criada com a finalidade de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras. Assim, compete a ela promover o registro de novos medicamentos, permitindo, assim, o seu comércio no país.

39. Em apertada síntese, o registro de um medicamento na ANVISA tem por objetivo: 1. Analisar sua segurança 2. Analisar sua eficácia; 3. Analisar sua qualidade 4. Analisar e monitorar o seu preço. Entende-se por segurança, eficácia e qualidade de medicamentos, o que se segue:

1. Medicamentos seguros são aqueles cujos efeitos terapêuticos advindos de sua utilização superam os seus efeitos colaterais, isto é, o medicamento traz mais benefícios do que malefícios.

2. Medicamento eficaz é aquele que, em um ambiente ideal, comprova atuar sobre a enfermidade que se propõe tratar, isto é, o medicamento comprova, em ambiente de laboratório (ideal), que realmente atua sobre a doença.

3. Medicamento de qualidade é aquele que comprova obedecer as regras das Boas Práticas de Fabricação(BPF) expedidas pela ANVISA, consistente em um conjunto de exigências necessárias à fabricação e controle de qualidade de produtos farmacêuticos a fim de que o resultado seja: a produção de lotes iguais de medicamentos o controle de qualidade dos insumos validação dos processos de fabricação instalações, equipamentos adequados e treinamento de pessoal.

40. Portanto, a ausência de registro do medicamento na ANVISA implica em dizer que:

⇒Não se sabe se o produto traz mais benefícios do que malefícios (segurança);

⇒Não se sabe se o produto realmente atua sobre a doença para que é indicado (eficácia); Não se sabe se o produto está sendo fabricado conforme a legislação sanitária brasileira, isto é, em lotes iguais; com qualidade de insumos; com processo de fabricação validado pela ANVISA (qualidade);

⇒Não se pode rastrear os lotes de medicamentos para fins de controle sanitário (uma vez que não existe lote registrado na ANVISA), impossibilitando a atuação das autoridades sanitárias, na eventualidade de se precisar retirar o produto do mercado, para proteger a saúde da população; (poder de polícia urgência)

⇒Não se pode fiscalizar o estabelecimento de produção do laboratório para verificação o adimplemento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) expedidas pela ANVISA; (poder de polícia regular)

⇒Não se pode controlar o seu preço, mormente quando se trata de cumprimento de

decisão judicial, onde a Administração Pública fica totalmente refém do preço estabelecido pelo laboratório, uma vez que é pressionada a cumprir a decisão judicial e o laboratório não está sujeito às regras de fixação de preço da ANVISA.

41. Tal entendimento se coaduna com o disposto nos arts. 12 e 16 da Lei nº 6.360/76. Veja:

Art. 12 - Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde.

Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (Redação dada pela Lei nº 10.742, de 6.10.2003)

I - que o produto obedeça ao disposto no artigo 5º, e seus parágrafos. (Redação dada pelo Decreto nº 6.480, de 1.12.1977)

II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;

III - tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários;

[...](grifou-se)

42. Também nesse sentido, o art. 19-T da Lei nº 8.080/90 veda a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na ANVISA, *in verbis*:

"Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS: (Incluído pela Lei nº 12.401, de 2011)

I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; (Incluído pela Lei nº 12.401, de 2011)

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa."

43. Ademais, a falta de registro do medicamento implicará, ainda, na impossibilidade de controle dos seus lotes de produção, já que eles não estarão previamente registrados, impossibilitando, com isso, a atuação das autoridades sanitárias caso haja necessidade de sua retirada do mercado para proteger a saúde da população, bem como na impossibilidade de controle quanto ao seu preço.

44. Outrossim, o risco na utilização de um medicamento não é só relacionado aos efeitos colaterais ou efeitos adversos, mas também pela sua inefetividade, sendo que ambas reações só podem ser minimizadas a partir da análise técnica que antecede a concessão de registro para o medicamento.

45. A análise técnica da ANVISA, que antecede a concessão de registro, não se configura um procedimento meramente burocrático, mas essencial e que visa minimizar os riscos relacionados com a produção, circulação e consumo de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária.

46. Destaca-se, ainda, que a aprovação de comercialização garante apenas que o produto possa ser adquirido por compra no país, se a indústria produtora se prestar à efetivação da comercialização. Portanto, quando se afirma que um determinado medicamento foi aprovado por Órgão Sanitário – equivalente à ANVISA – de um determinado País, não se pode entender que esse medicamento foi padronizado para disponibilização gratuita e universal aos pacientes, mas somente que ele poderá ser adquirido mediante pagamento no comércio varejista.

47. **Por seu turno, a padronização de um dado medicamento, para fornecimento por um sistema de saúde público, requer análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e acompanhadas por estudos de impacto financeiro para o sistema público de saúde brasileiro. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros e com uma relação custo-benefício adequada.**

48. O registro de determinado medicamento somente pode ser dispensado na hipótese de medicamentos adquiridos por intermédio de organismos internacionais, para uso de programas em saúde pública, pelo Ministério da Saúde, nos termos do § 5º do art. 8º da Lei nº 9.782, de 26/01/99. Fora da regra excepcional, excepcionar, por meio de decisão judicial, a dispensação de medicamento e insumos para saúde sem o devido registro da ANVISA implica em negar vigência aos dispositivos legais mencionados.

49. **Logo, permitir o uso de medicamentos não registrados na ANVISA, em vez de garantir o direito à saúde, poderia atentar contra ele, pois não há comprovação da sua eficácia e segurança.**

2.6 REGISTROS EM OUTROS PAÍSES - EXISTÊNCIA DE DÚVIDA QUANTO AO CUSTO-EFETIVIDADE DO MEDICAMENTO

50. Conforme esclarecido pela SCTIE, na NOTA TÉCNICA Nº 27/2019-CMATs/CGGTs/DGITIS/SCTIE/MS, atualmente, o medicamento possui registro no Food and Drug Administration (FDA) e na European Medicines Agency (EMA), ambos recebidos em

51. Já a **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** recomendou o **patisiran, apenas se a empresa fornecer um acordo comercial**. Apesar das evidências demonstrarem que o medicamento reduz a incapacidade e melhora a qualidade de vida, **foi considerado não custo-efetivo**. Acerca do tema, esclareceu a CGJUD na NOTA TÉCNICA Nº 2788/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS:

"O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (NICE) publicou Documentos de Consulta de Avaliação sobre avaliações de inotersen e patisiran. Em seu esboço de orientação, o NICE reconhece que ambos os medicamentos reduzem a incapacidade, aumentam a qualidade de vida e são inovadores. No entanto, permanecem algumas questões sobre o custo-efetividade de ambas as drogas."

52. O **ICER (Institute for Clinical and Economic Review)**, instituto de pesquisa independente, sem fins lucrativos, que produz relatórios que analisam as evidências sobre a eficácia e o valor de medicamentos e outros serviços médicos, **também considerou que o preço de tabela do Patisiran para tratamento da amiloidose hereditária por TTR excede os padrões de custo efetividade e sugeriu que descontos sejam feitos na ordem de 90 a 97% para que este critério de inclusão seja atingido.**

53. No Canadá, conforme esclareceu a NOTA TÉCNICA Nº 5194/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS, da CGJUD, o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso do patisiran apenas se forem preenchidos os seguintes critérios:

"1. confirmação genética do diagnóstico. 2. Pacientes com as seguintes características - sintomáticos em estágios iniciais da neuropatia, definido com polineuropatia estágio I a IIIB ou polineuropatia amiloidótica familiar estágio I ou II. Não apresentar sinais de falência cardíaca classe III ou IV. Não ter sido submetido a transplante hepático. 3. Patisiran não deve ser usado em combinação com outras drogas que interfiram com ácido ribonucleico ou estabilizadores de transtirretina usados no tratamento da hTTRA. Observação dos critérios de descontinuação - 1. avaliação de resposta deve ocorrer ao fim de 9 meses do início do tratamento, a partir de então deve haver reavaliação a cada 6 meses para determinar se existe benefício na continuidade do tratamento. 2. o tratamento deverá ser descontinuado se estiver permanentemente acamado e dependente de assistência para atividades básicas da vida diária, ou 2.2 recebendo cuidados paliativos no final da vida."

54. **Como visto, como regra, as agências internacionais entenderam que, apesar de haver demonstração de melhoria na qualidade de vida do paciente, o medicamento é de altíssimo custo, não cumprindo o requisito do custo-efetividade, essencial para o seu fornecimento pelo sistema público de saúde.**

2.7 INEXISTÊNCIA DE ANÁLISE DO MEDICAMENTO PELA CONITEC E PROCESSO DE INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS PELO SUS

55. Para a incorporação de novas tecnologias e medicamentos ao SUS, incluindo as doenças raras, é necessária a apresentação de estudos à Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias (Conitec) do Ministério da Saúde, que podem ser oriundos de empresas, organismos da sociedade civil e instituições participantes do SUS.

56. **No presente caso, não há manifestação expressa da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC-SUS a respeito do medicamento.**

57. A seguir será demonstrado como se dá o processo de incorporação de novas tecnologias no SUS e de elaboração/alteração de protocolos clínicos e de diretrizes terapêuticas encontra-se regulado pela Lei n. 8.080/90, com redação acrescida pela Lei n.12.401/2011. Vejamos:

Art. 19-Q. **A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.**

§1º - A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina.

§2º - **O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:**

I - **as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;**

II - **a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.**

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

§1º - O processo de que trata o caput deste artigo observará, no que couber, o disposto na Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999, e as seguintes determinações especiais:

I - apresentação pelo interessado dos documentos e, se cabível, das amostras de produtos, na forma do regulamento, com informações necessárias para o atendimento do disposto no § 2º do art. 19-Q;

II - (VETADO);

III - realização de consulta pública que inclua a divulgação do parecer emitido pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS;

IV - realização de audiência pública, antes da tomada de decisão, se a relevância da matéria justificar o evento.

Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.”

58. Da leitura do dispositivo, nota-se que, para que um determinado medicamento seja incorporado, é imprescindível que se avalie, por órgão técnico e especializado na área - no caso a CONITEC, a eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade da tecnologia, por meio de um processo administrativo instaurado com essa finalidade, o qual possui prazo de duração de 180 dias, prorrogáveis por mais 90 dias em situações excepcionais.

59. Além disso, todo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica contará, para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde, com tecnologias **devidamente atestadas quanto a sua eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade**. Nesse sentido, o art. 19-O da Lei n. 8.080/90:

Art. 19-O. Os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas deverão estabelecer os medicamentos ou produtos necessários nas diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha.

Parágrafo único. Em qualquer caso, os medicamentos ou produtos de que trata o caput deste artigo serão aqueles **avaliados quanto à sua eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que trata o protocolo**.

60. O processo administrativo a que se faz alusão é integrado de 03 (três) fases, a saber:

1ª: análise técnica adequada, realizada por corpo técnico especializado e permanente (atualmente, o Plenário da CONITEC17), quanto às **evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento**, produto ou procedimento objeto do processo, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível (art. 19-Q, § 2º, da Lei n. 8.080/90);

2ª: tem início após a **emissão de Parecer conclusivo** elaborado pelo Plenário da CONITEC (1ª fase). Constitui-se na submissão do referido parecer à consulta pública, no prazo de 20 (vinte) dias. Após a consulta pública, as informações colhidas **são analisadas pelo Plenário da CONITEC**, que emitirá relatório, o qual será submetido ao Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde para decisão (arts. 20 e 21 do Decreto n. 7.646/2011). Antes de decidir, o Secretário poderá solicitar realização de audiência pública, a depender da relevância da matéria;

3ª: decisão, dada pelo referido Secretário, acerca da incorporação ou não da tecnologia. dessa decisão cabe recurso sem efeito suspensivo, no prazo de 10 (dez) dias ao Ministro da Saúde, que poderá confirmar, modificar, anular ou revogar, total ou parcialmente, a decisão recorrida (arts. 26 e 27 do Decreto n. 7.646/2011).

61. Vale deixar registrado que o Ministro de Estado da Saúde também poderá determinar a incorporação ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, em caso de relevante interesse público, mediante processo administrativo simplificado, consoante art. 29 do Decreto n. 7.646/2011.

Art. 29. O Ministro de Estado da Saúde poderá, em caso de relevante interesse público, mediante processo administrativo simplificado, determinar a incorporação ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde.

62. **Ademais, para análise desses pedidos de incorporação, devem estar presentes os requisitos mínimos, que estão previstos em legislação específica (art. 15 do Decreto n. 7646/2011, abaixo colacionado), e que devem ser observados por qualquer pessoa, seja ente público ou privado, que pretenda ver analisada pela CONITEC a possibilidade de incorporação de novas tecnologias. Assim, nota-se que se trata de um estudo minucioso e técnico, que deve observar critérios legais e específicos.**

63. Vejamos abaixo os requisitos retro mencionados previstos no Decreto n. 7646/2011:

Art. 15. A incorporação, a exclusão e a alteração pelo SUS de tecnologias em saúde e a constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas serão precedidas de processo administrativo.

§ 1o O requerimento de instauração do processo administrativo para a incorporação e a alteração pelo SUS de tecnologias em saúde e a constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas deverá ser protocolado pelo interessado na Secretaria-Executiva da CONITEC, devendo ser acompanhado de:

I - formulário integralmente preenchido, de acordo com o modelo estabelecido pela CONITEC;

II - número e validade do registro da tecnologia em saúde na ANVISA;

III - evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação;

IV - estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS

V - amostras de produtos, se cabível para o atendimento do disposto no § 2o do art. 19-Q, nos termos do regimento interno; e

VI - o preço fixado pela CMED, no caso de medicamentos.

§ 2o O requerimento de instauração do processo administrativo para a exclusão pelo SUS de tecnologias em saúde deverá ser acompanhado dos documentos previstos nos incisos I, II, VI do §1o, além de outros determinados em ato específico da CONITEC.

§ 3o A CONITEC poderá solicitar informações complementares ao requerente, com vistas a subsidiar a análise do pedido.

§ 4o No caso de propostas de iniciativa do próprio Ministério da Saúde, serão consideradas as informações disponíveis e os estudos técnicos já realizados para fins de análise pela CONITEC.

64. **Vê-se, portanto, que não se concebe a solicitação de incorporação de tecnologia ou de alteração de protocolo clínico sem que se apresente documentação voltada à demonstração de índice mínimo de segurança, eficácia, efetividade e custo-efetividade.** Esses são os critérios eleitos pelo legislador como necessários a que se tenha incorporação de tecnologia ou constituição/alteração de protocolo clínico. **Qualquer pedido, portanto, que não tenha por pressuposto tais evidências, não pode, por expressa previsão legal, ser acolhido.**

65. Importante salientar que a observância a tantos critérios e requisitos tem sua razão de ser. É que, ao tempo em que a Constituição Federal prevê ser a saúde direito de todos e dever do Estado (*art. 196: A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação*), exige uma Administração Pública responsável e comprometida com os resultados.

66. **Diante disso, o SUS deve observar critérios objetivos para a disponibilização de novas tecnologias à população. Isso porque, além de ser uma exigência constitucional o emprego racional dos recursos públicos, o Estado é responsável pela segurança e qualidade dos serviços prestados e, concomitantemente, está obrigado a evitar o risco de doença e outros agravos e/ou impedir que outros o provoquem.** A obrigação às prestações de saúde atribuída ao Estado coexiste com o dever, desse mesmo Estado, de abster-se daquelas prestações que possam se revelar danosas à população, sobretudo se determinada medida possa vir a colocar em risco a própria sustentabilidade do Sistema Único de Saúde.

67. Justamente por esse motivo, reconhecendo a falibilidade e a fragilidade da “medicina baseada na autoridade”, o Ministério da Saúde adota, desde 2003, a **medicina baseada em evidências** para nortear as decisões de saúde no âmbito do SUS, seguindo orientação da Organização Mundial de Saúde.

68. **Assim, a incorporação de uma tecnologia em saúde ao SUS pressupõe a avaliação da tecnologia em saúde e a avaliação econômica em saúde. Tais estudos buscam, sobretudo, responder às seguintes indagações: a) A intervenção/ação em saúde:- é segura, eficaz e efetiva? b) qual a sua disponibilidade e factibilidade? c) qual o custo? d) como se compara com as alternativas disponíveis?**

69. As duas primeiras questões são respondidas pela avaliação da tecnologia em saúde, conforme critérios propostos pela medicina baseada em evidências. As duas últimas são objeto das análises econômicas aplicadas à saúde. A avaliação da tecnologia em saúde verifica se novas tecnologias são seguras, eficazes e efetivas. A avaliação econômica em saúde, por sua vez, investiga se o benefício conferido pela nova tecnologia em saúde está em proporção razoável com o custo que adiciona ao sistema.

2.8 CONCLUSÃO DO NATS HC/UFGM SOBRE O MEDICAMENTO PATISIRAN

70. O NATS do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais elaborou Parecer Técnico-Científico com o intuito de responder ao seguinte questionamento: *“Patisiran é uma terapia eficaz e segura para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina (TTR)?”*

71. Destaca-se que o Parecer Técnico-Científico elaborado pelo referido Hospital constitui documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde, respondendo de forma preliminar às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

72. Assim, o objetivo do Parecer Técnico-Científico é identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do patisiran para tratamento da amiloidose hereditária mediada por TTR com polineuropatia.

73. Em resposta ao questionamento, o NATS do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais assim concluiu:

"CONCLUSÕES

Amiloidose hereditária associada a TTR estágio I Com base nos achados deste PTC, que identificou dois estudos, com **baixa qualidade metodológica**, a recomendação para uso do patisiran para estes pacientes é **FORTE CONTRA A RECOMENDAÇÃO DE USO**.

Amiloidose hereditária associada a TTR estágio II ou maior Para estes pacientes não há alternativa terapêutica exceto o transplante hepático e tratamentos sintomáticos. Na falta de terapia medicamentosa disponível, o patisiran pode ser uma alternativa, **mas os benefícios clínicos precisam ser melhor avaliados e a medicação tem que ter registro no território nacional.** A recomendação é **FRACA CONTRA A RECOMENDAÇÃO DE USO.**"

2.9 CONCLUSÃO DAS ÁREAS TÉCNICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE SOBRE O MEDICAMENTO

74. Ao analisar o medicamento Opattro (Patisiran) o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, através da NOTA TÉCNICA Nº 27/2019-CMATs/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS, assim concluiu:

"Com base no apresentado nos itens anteriores, conclui-se:

1. o presente documento não representa, nesse momento, o posicionamento oficial da Conitec, vez que não há demanda para análise de incorporação, ao SUS, do referido fármaco, protocolada nessa Comissão, consoante determinação da Lei nº 8.080/1990 e do Decreto nº 7.646/2011;
2. a doença possui tratamento no SUS, definido pelo respectivo PCDT;
3. o medicamento atualmente não possui registro sanitário na Anvisa, e consequentemente, não possui preço permitido pela CMED;
4. a evidência encontrada disponível é apenas um ensaio clínico randomizado que comparou o medicamento com placebo; e
5. o estudo apresentou algumas limitações metodológicas, mencionadas acima, que rebaixam a qualidade da evidência."

75. Já a Coordenação-Geral de Gestão de Demandas Judiciais em Saúde da seguinte forma concluiu:

"Informa-se que o **patisiran (Onpattro™)** não é ofertado pelo SUS para tratamento das patologias do autor. Não consta **patisiran** na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Ministério da Saúde.

Atenta-se que o medicamento solicitado **NÃO apresenta registro na ANVISA**, o que não garante sua segurança e eficácia, **bem como sua identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias para o uso a que se propõe.**

O Protocolo Clínico onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da **Polineuropatia Amiloidótica Familiar** está regulamentado por meio da **Portaria Conjunta nº 22, de 02 de outubro de 2018.**

Diante do exposto, o SUS **não recomenda** a importação e consequente entrega do medicamento objeto desta Nota Técnica para consumo, por entender ser de **altíssimo risco sanitário** tanto para o País como para o autor, além de se abrir um precedente perigoso, **com flagrante desrespeito às normas brasileiras de vigilância sanitária.** Porém, resta claro que o Sistema dispõe de meios seguros e eficazes para tratamento da enfermidade em questão, os quais não trazem efeitos desconhecidos e arriscados, já que passaram por todo o procedimento de registro e incorporação acima exposto. **Dessa maneira afasta de forma inequívoca a necessidade de judicialização do medicamento solicitado.**

É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento pelo SUS, este deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na região onde reside e ser acompanhado pela equipe médica.

Mesmo em se tratando de doença rara com poucas informações sobre a efetividade das ações terapêuticas, o Sistema Único de Saúde está se organizando para disponibilizar a assistência aos pacientes. Além disso, vai estimular o desenvolvimento de estudos para contribuir com o conhecimento nesta área. Ademais, a **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014** institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio."

2.10 O IMPACTO ECONÔMICO-FINANCEIRO DO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO

PATISIRAN (ONPATTRO®) PELO SUS.

76. Acerca do impacto econômico-financeiro do fornecimento do medicamento Patisiran (Onpattro) pelo SUS, a área técnica deste Ministério da Saúde apresentou a **NOTA TÉCNICA Nº 32/2019-CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS** (SEI nº 0012185641) que analisa o medicamento em questão. Vale destacar as seguintes informações:

"O medicamento patisiran não possui registro na Anvisa 13 e, consequentemente, não há preço regulamentado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da autarquia reguladora 14 e bula vigente no Brasil. Para estimar o custo do tratamento com patisiran foi realizada uma busca por preços internacionais e a posologia indicada na bula da EMA 15.

A busca internacional de preços foi realizada em sites oficiais dos países que compõem a cesta de países utilizados como referência pela CMED (Estados Unidos, Canadá, França, Portugal, Espanha, Austrália, Grécia, Nova Zelândia e Itália), conforme Comunicado CMED nº 9 de 24 de outubro de 2014 16, e em outros países onde havia preço disponível com o intuito de ampliar a busca e trazer o maior número de informações de preço possível.

A busca internacional detectou precificação do medicamento apenas nos Estados Unidos da América 17, no Reino Unido 18 e na Dinamarca 19. Após conversão das moedas pela taxa média do câmbio divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de sessenta dias úteis anteriores a data da pesquisa de preços, que ocorreu em 06 de novembro de 2019 20, o preço unitário do medicamento foi de: R\$29.017,29, R\$35.267,77 e R\$41.594,42, respectivamente, por cada frasco de 5 mL e 2mg/mL. A cotação calculada para conversão das moedas estrangeiras foi de: Estados Unidos da América (cotação 1 US\$= R\$4,0926); Reino Unido (cotação 1 £= R\$ 5,1047); e Dinamarca (cotação 1 DKK= R\$0,6058). Para essa avaliação de impacto orçamentário (AIO) foi utilizado o preço intermediário praticado pelo Reino Unido (R\$35.267,77 por frasco).

Segundo a bula da EMA, a dose recomendada de patisiran é de 300 microgramas por kg de peso corporal do paciente, administrados por perfusão intravenosa (IV), uma vez a cada três semanas 15. São necessárias, portanto, 17,33 infusões ao ano. Cada frasco de medicamento é suficiente para tratar 33,33kg de peso corporal do paciente. Assim, pacientes adultos com até 66,66kg de peso corporal necessitam de 2 frascos de medicamento por infusão a um custo anual estimado em R\$1.222.616,03 e, pacientes adultos acima de 66,66kg de peso corporal necessitam de 3 frascos de medicamento por infusão a um custo anual estimado em R\$1.833.924,04.

Como já mencionado anteriormente, no Brasil, a prevalência de polineuropatia amiloidótica familiar ainda é desconhecida, mas estima-se que existam mais de cinco mil casos 3. Utilizando a estimativa de cinco mil casos no país, caso todas acionem a justiça para adquirir o medicamento, o impacto orçamentário pode ser superior a R\$7 bilhões ao ano, considerando que metade dos indivíduos tenha peso corporal inferior a 66,66kg e a outra metade acima de 66,66kg. Porém, essa estimativa pode estar superestimada.

Outra limitação na estimativa da população elegível ao tratamento com patisiran é que já há atualmente um tratamento medicamentoso disponível no Sistema Único de Saúde, o tafamidis meglumina. Com isso, espera-se que grande parte dos indivíduos com polineuropatia amiloidótica familiar obtenham resposta com o tafamidis e não precisem de outro tratamento medicamentoso, sendo difícil estimar qual seria a taxa de falha ou contraindicação ao tafamidis que geraria uma população desassistida pelo SUS.

Além dos custos com medicamento patisiran no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar, a bula da EMA também indica outros medicamentos antes de cada infusão: corticosteroide intravenoso (10mg de dexametasona ou equivalente); paracetamol por via oral (500mg); bloqueador H1 intravenoso (50mg de difenidramina ou equivalente); e bloqueador H2 intravenoso (50 mg de ranitidina ou equivalente) 15. Esses medicamentos, somados ao custo do procedimento de infusão a cada três semanas, encarecem ainda mais o tratamento com o patisiran.

É importante ressaltar que os cálculos realizados apresentam algumas limitações, conforme demonstrado abaixo: - Não foi possível estimar a população elegível ao tratamento com patisiran no Brasil;

- A utilização do preço praticado em outros países pode não representar o real valor a ser praticado no Brasil;

- Não foram considerados nos cálculos os custos adicionais além da aquisição do medicamento, como outros medicamentos, acompanhamento médico, teste para diagnóstico da doença, infusão, exames clínicos e laboratoriais, tratamento de eventos adversos, custos associados à progressão da doença, dentre outros."

77. **Pelo exposto, verifica-se que, segundo estimativas da área técnica, o custo médio anual do tratamento com o medicamento Patisiran, por paciente, pode chegar a R\$1.833.924,04. E, utilizando a estimativa de cinco mil casos no país, caso todos acionem o Poder Judiciário para adquirir o medicamento, o impacto orçamentário poderia ser superior a R\$7 bilhões por ano, considerando que metade dos indivíduos tenha peso corporal inferior a 66,66kg e a outra metade acima de 66,66kg.**

78. Como forma de demonstrar como tal valor é exorbitante e elevado, e não pode ser sustentado pelo SUS, torna-se necessário fazer um paralelo com o orçamento global do Ministério da Saúde para o ano de 2019. Segundo informações apresentadas no Portal da Transparência, o orçamento

atualizado do Ministério da Saúde para o ano de 2019 é de R\$ 122,62 bilhões de reais. Ou seja, o valor só com o mencionado medicamento representa mais de 3% do orçamento do Ministério da Saúde.

79. **Assim, conforme demonstrado, não há dúvidas de que o fornecimento deste fármaco de forma individual causará forte impacto orçamentário ao Ministério da Saúde, afetando o atendimento de toda coletividade em detrimento da individualização do atendimento de saúde.**

80. Basta um rápido lançar de olhos comparativo com os gastos do Ministério da Saúde com decisões judiciais para, também, constatar que um único medicamento é capaz de impactar anualmente o orçamento do Ministério da Saúde em patamar superior ao triplo do que foi gasto com TODOS OS CUMPRIMENTOS DE DECISÕES JUDICIAIS NO ANO DE 2018:



81. Por fim, em outra comparação indispensável, conforme manifestação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF, no NUP **00737.002243/2019-96**, no ano de 2018, foram destinados **R\$7.217.099.745** para o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF, onde se encontram alguns dos chamados "medicamentos de alto custo". Portanto, um único medicamento consumiria mais da metade de todo orçamento público federal destinados ao tratamento de doenças raras no país, *in verbis*:

Quanto ao eventual impacto orçamentário-financeiro, que o tema em discussão pode acarretar a União, informa-se que no que tange a Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS, o orçamento executado em 2018, pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF, foi de R\$11.761.455.409,00, dos quais R\$7.217.099.745 foram alocados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF, onde se encontram alguns dos chamados "medicamentos de alto custo.

82. Com relação ao tema, vale mencionar que medicamento em questão ainda não tem registro sanitário aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), não tendo, portanto, preço aprovado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

2.11 JUDICIALIZAÇÃO NA SAÚDE E O IMPACTO ECONÔMICO-FINANCEIRO QUE O FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO DE ALTO CUSTO PODE ACARRETER AOS COFRES PÚBLICOS FEDERAIS

83. O modelo de gestão utilizado atualmente pelo SUS é, indubitavelmente, um dos mais importantes instrumentos de políticas públicas instituídos em nosso país nos últimos anos e tem como grande desafio prestar assistência à saúde a toda população brasileira, num país de dimensões continentais, com grandes diferenças demográficas, socioeconômicas e culturais.

84. De forma a dificultar ainda mais a organização do SUS, vem crescendo o número de ações judiciais propostas com o fim de garantir o fornecimento de medicamentos pelo Poder Público. Tais ações extrapolam o aspecto financeiro, concedendo de forma indiscriminada medicamentos, ainda que sem a eficácia comprovada, gerando um grave prejuízo às políticas públicas de saúde.

85. No que tange ao tema, o Juiz Federal George Marmelstein, em seu artigo "*Cinco Pontos de Reflexão sobre a Judicialização da Saúde*" publicado no livro "*O direito Fora da Caixa*" da editora Juspodium relatou aquilo que é possível vivenciar diariamente, não só na Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde e todos os demais órgãos da Advocacia - Geral da União, quanto pelos agentes públicos responsáveis pela efetivação das políticas públicas nesta pasta:

O presente texto é fruto de uma inquietação de alguém que lida com demandas da saúde

quase diariamente. Mais ainda: é fruto de uma angústia de alguém que era entusiasta da judicialização da saúde, mas hoje tem plena consciência do caráter ambivalente desse fenômeno. **Não se trata de ser absolutamente contra a judicialização da saúde, algo que parece demasiadamente contrafactual, mas de reconhecer os limites e os problemas que a judicialização tem acarretado** (p. 236).

86. Sem dúvida, o maior custo da judicialização se concentra na assistência farmacêutica para o fornecimento de medicamentos de alto custo (NOTA TÉCNICA Nº 6/2019-SPO/SE/MS - SEI nº 8380758, NUP 00737.002600/2019-16). Apenas para exemplificar, transcreve-se trecho de sentença judicial que, negando o fornecimento de determinado medicamento para um paciente, reconheceu que o impacto orçamentário afeta, inclusive, países desenvolvidos:

(...) a incorporação do medicamento Spinraza impactará de uma maneira extraordinária o orçamento da saúde. Esse impacto extraordinário é percebido até mesmo em países em que o medicamento foi incorporado, na medida em que essa oferta só se deu após a negociação com o fabricante para a "efetiva" e "substancial" redução de preços, em contratos sigilosos. Anoto que o PIB per capita da Inglaterra é de US\$43,227, o do Canadá é de US\$ 46,810, o da Austrália é de US\$ 49,972 e o do Brasil é de US\$ 15,610 (a fonte consultada para a obtenção desses índices foi a revista The Economist, World in Figures 2017). **Vale lembrar que em muitos desses países, a Biogen ofertou Programa de Acesso Expandido para que os pacientes pudessem contar com o medicamento por um período determinado, o que não ocorreu no Brasil.** (grifei). Sentença proferida nos autos do Processo 5039748-24.2018.4.04.7000/PR - 3ª Vara Federal de Curitiba - Juíza Federal Dra. Ana Carolina Morozowski.

87. A razão de decidir da magistrada é irretocável e a informação relembrada e grifada no texto acima deixa claro o seguinte: existe uma razão para que os laboratórios que produzem medicamentos de alto custo não tenham interesse em negociar preços com o Brasil e esse motivo somente poderá ser analisado por meio de suposições.

88. No livro, o ativismo judicial sob o enfoque do Direito Financeiro e Tributário, a autora Valéria Martinez da Gama alerta que:

(...) Pode-se afirmar que o orçamento expressa a "reserva do possível", pois compreende a possibilidade fática do ente político de arcar economicamente com os gastos necessários à efetivação das políticas públicas indispensáveis à concretização do bem-estar social.

Assim, ao avocar para si a *função atípica* de determinar políticas públicas em ações individuais ou coletivas, o Poder Judiciário interfere nas ações sociais a serem implementadas pelo Poder Executivo e devidamente previstas no orçamento público aprovado pelo Poder Legislativo.

Ao trazer para si a incumbência de efetivar direitos que deveriam ter sido concretizados por meio da atuação política de outros poderes, o Poder Judiciário fundamenta-se apenas na aferição da ineficiência da política pública adotada e utiliza apenas o critério da averiguação das necessidades, sem qualquer verificação sobre a questão orçamentária.

Nessas constatações sobre a ineficiência das políticas públicas, o Poder Judiciário deixa de analisar os objetivos sociais a serem alcançados com a política, os resultados para a sociedade em geral e os impactos orçamentários.

Isso porque normalmente as informações obtidas pelo Poder Judiciário, através de audiências públicas e perícias, não são capazes de esclarecer o suficiente para a elaboração da política pública, que exige, além de conhecimento técnico entre órgãos, dados complexos.

Existe um universo de variáveis a serem consideradas, dentre as quais a disponibilidade de recursos, as políticas integradas em planos plurianuais e em diretrizes orçamentárias e medidas legislativas ordenadoras de receitas e despesas que não são analisadas pelo Poder Judiciário no momento em que, através de uma decisão judicial, defere um gasto considerado como política pública premente no seu entender.

Em uma ação judicial, quando é deferida tutela antecipada, nos termos do artigo 273 do Código de Processo Civil, para obrigar o Poder Executivo a praticar determinada ação considerada pelo Judiciário como sendo um direito subjetivo público do autor da demanda, v.g. fornecimento de medicamento, indigitada decisão terá caráter satisfativo, pois dificilmente será viável o restabelecimento ao *status quo ante*.

O cumprimento dessas decisões judiciais acarreta risco de desvirtuamento da própria política pública, prejuízo do planejamento e até mesmo de outras políticas públicas que poderiam ser implementadas, pois o equilíbrio orçamentário (receita e despesa) será afetado com a superveniência de obrigação de efetivar gasto não previsto no orçamento.

O Poder Judiciário necessita respeitar as margens de discricionariedade do legislador e do administrador fixadas na própria Constituição Federal, sob pena de ocasionar impacto não previsto no orçamento público, acarretando redução de investimento em outras áreas.

Conceder benefício sem indicar a fonte de custeio, o que é exigência até para o Poder Legislativo e afastamento do parâmetro atuário (aquele que o orçamento comporta), acarreta o rompimento da viabilidade das políticas públicas pelo Poder Executivo. (...). Revista Fórum de Direito Tributário - RFDt, Belo Horizonte, ano 13, n. 78, nov./dez. 2015. Disponível em: <<http://www.bidforum.com.br/PDI0006.aspx?pdicntd=239257>> através da rede AGU).

89. Ademais, não se pode esquecer que o planejamento e execução de políticas públicas constitui atividade essencialmente administrativa, própria do Poder Executivo, impondo a observância ao princípio da separação de Poderes ao exercício das atribuições de conteúdo legiferante e jurisdicional. Vejamos o entendimento do STJ:

ADMINISTRATIVO. PROCESSO CIVIL. AÇÃO CIVIL PÚBLICA.

1. O Ministério Público está legitimado para propor ação civil pública para proteger

interesses coletivos.

2. Impossibilidade do juiz substituir a Administração Pública determinando que obras de infra-estrutura sejam realizadas em conjunto habitacional. Do mesmo modo, que desfaça construções já realizadas para atender projetos de proteção ao parcelamento do solo urbano.

3. Ao Poder Executivo cabe a conveniência e a oportunidade de realizar atos físicos de administração (construção de conjuntos habitacionais, etc.). O Judiciário não pode, sob o argumento de que está protegendo direitos coletivos, ordenar que tais realizações sejam consumadas.

4. As obrigações de fazer permitidas pela ação civil pública não têm força de quebrar a harmonia e independência dos Poderes.

5. O controle dos atos administrativos pelo Poder Judiciário está vinculado a perseguir a atuação do agente público em campo de obediência aos princípios da legalidade, da moralidade, da eficiência, da impessoalidade, da finalidade e, em algumas situações, o controle do mérito.

6. As atividades de realização dos fatos concretos pela administração depende de dotações orçamentárias prévias e do programa de prioridades estabelecidos pelo governante. Não cabe ao Poder Judiciário, portanto, determinar as obras que deve edificar, mesmo que seja para proteger o meio ambiente.

7. Recurso provido. (Recurso Especial n. 169876 (Rel. Min. José Delgado. 1ª T. Acórdão de 16.6.1998. DJ 21.9.1998. Fonte: http://www.stj.jus.br/SCON/jurisprudencia/toc.jsp?processo=169876&&tipo_visualizacao=LISTACOMPLETA&b=ACOR&thesaurus=JURIDICO&p=true)

RECURSO ESPECIAL - AÇÃO CIVIL PÚBLICA COM PRECEITOS COMINATÓRIOS DE OBRIGAÇÃO DE FAZER - DISCRICIONARIEDADE DA MUNICIPALIDADE - NÃO CABIMENTO DE INTERFERÊNCIA DO PODER JUDICIÁRIO NAS PRIORIDADES ORÇAMENTÁRIAS DO MUNICÍPIO - CONCLUSÃO DA CORTE DE ORIGEM DE AUSÊNCIA DE CONDIÇÕES ORÇAMENTÁRIAS DE REALIZAÇÃO DA OBRA - INCIDÊNCIA DA SÚMULA N. 07/STJ - DIVERGÊNCIA JURISPRUDENCIAL AFASTADA - AUSÊNCIA DE PREQUESTIONAMENTO DE DISPOSITIVOS DO ECA APONTADOS COMO VIOLADOS.

Requer o Ministério Público do Estado do Paraná, autor da ação civil pública, seja determinado ao Município de Cambará/PR que destine um imóvel para a instalação de um abrigo para menores carentes, com recursos materiais e humanos essenciais, e elabore programas de proteção às crianças e aos adolescentes em regime de abrigo. Na lição de Hely Lopes Meirelles, "só o administrador, em contato com a realidade, está em condições de bem apreciar os motivos ocorrentes de oportunidade e conveniência na prática de certos atos, que seria impossível ao legislador, dispondo na regra jurídica - lei - de maneira geral e abstrata, prover com justiça e acerto. Só os órgãos executivos é que estão, em muitos casos, em condições de sentir e decidir administrativamente o que convém e o que não convém ao interesse coletivo".

Dessa forma, com fulcro no princípio da discricionariedade, a Municipalidade tem liberdade para, com a finalidade de assegurar o interesse público, escolher onde devem ser aplicadas as verbas orçamentárias e em quais obras deve investir. Não cabe, assim, ao Poder Judiciário interferir nas prioridades orçamentárias do Município e determinar a construção de obra especificada.

[...]. (Rel. Min. Franciulli Netto. 2ª T. Acórdão de 19.12.2003. DJ 22.3.2004. Fonte: http://www.stj.jus.br/SCON/jurisprudencia/toc.jsp?processo=208893-&&tipo_visualizacao=LISTACOMPLETA&b=ACOR&thesaurus=JURIDICO&p=true)

90. Ainda sobre o tema, a CDJU/DGLIS/DLOG/SE/MS elaborou uma tabela com atualização dos gastos globais do Ministério da Saúde com decisões judiciais, nos últimos dez anos. Nessa tabela é possível verificar que **em 2018 foram despendidos R\$1.316.474.877,63 (um bilhão, trezentos e dezesseis milhões, quatrocentos e setenta e quatro mil, oitocentos e setenta e sete reais e sessenta e três centavos) pela União com demandas judiciais apenas na área da saúde.**

91. Ressalta-se, por oportuno, que os gastos relativos a depósitos judiciais, pagamentos diretos a beneficiários, transporte aéreo e outros tipos de fretes, além da retirada de medicamentos de programas já existentes, quando a pretensão cuida de terapêutica já incorporada ao Sistema Único de Saúde, não estão contabilizados no cenário de gastos apresentados acima e que, sem qualquer dúvida, representam parcela significativa dos gastos da União.

92. Com um orçamento considerado "*infinito*" por alguns e um gasto anual de R\$1.316.474.877,63 (um bilhão, trezentos e dezesseis milhões, quatrocentos e setenta e quatro mil, oitocentos e setenta e sete reais e sessenta e três centavos) para a aquisição de dez tipos de medicamentos de alto custo, qual laboratório teria o interesse em negociar os valores de seus medicamentos com os gestores públicos que, ao que parece, não possuem qualquer autonomia para aplicar os recursos do Poder Executivo?

93. Outras informações podem também ser analisadas no NUP 00737.014144/2018-76, no qual esta Consultoria Jurídica iniciou elaboração de estudo jurídico com o intuito de aprimorar a defesa da União nas ações judiciais que envolvem a área da saúde e o impacto econômico sofrido pela Pasta Ministerial em razão do cumprimento das decisões judiciais.

94. Assim, é certo que não se pode perder de vista que o direito à saúde é, acima de tudo, um direito fundamental consagrado na Declaração Universal dos Direitos Humanos e na Constituição Federal de 1988, no entanto, assim como qualquer direito não configura-se absoluto ou ilimitado.

95. É em razão disso que não se admite que decisões judiciais apliquem, de forma simplificada, o art. 196 da Constituição Federal para conceder de forma ampla e irrestrita os medicamentos e tratamentos médicos. As decisões judiciais, como exaustivamente analisado devem estar de acordo com as restrições impostas pela legislação que trata do tema, as políticas públicas

adotadas pela Administração e os limites orçamentários dos entes.

96. Abordar o dever do Estado de fornecer medicamento de alto custo a portador de doença que não possui condições financeiras para comprá-lo implica necessariamente em realizar uma análise sobre o impacto econômico-financeiro que uma decisão nesse sentido pode gerar.

97. Tanto é assim que os próprios Ministros da Suprema Corte, ao analisar o presente tema, tem procurado estabelecer requisitos mínimos para que haja obrigatoriedade de fornecimento de medicamento de alto custo não incorporados ao SUS, vez que tal decisão poderá impactar diretamente nas políticas públicas de concessão de medicamentos de toda a população.

98. No julgamento do RE 657718, pelo Plenário do Supremo Tribunal Federal, o Ministro Alexandre de Moraes deixou claro que o direito universal à saúde não significa o provimento gratuito de qualquer tratamento. Ele destacou que é preciso levar em conta também o orçamento. Assim concluiu a respeito do tema:

"Não se trata de Estado contra indivíduo, a questão funda-se concretamente na necessidade de se validar jurídica e constitucionalmente as opções do poder público de se priorizar coletivamente o direito à saúde. Não se trata de indivíduo que pleiteia algo contra o Estado. Se trata de analisar – e isso às vezes em decisões vem sendo esquecido – que **a arrecadação estatal é finita, que o orçamento é finito, a destinação a saúde pública igualmente é finita.**"

99. Exatamente por não serem os recursos infinitos, a verba utilizada para pagar um tratamento individual determinado por uma decisão judicial necessariamente sairá do montante reservado a outro programa de saúde, que, por sua vez, foi pensado para atender a população como um todo e com o objetivo de sanar um problema social mais grave.

100. **Tais condutas, como esclarecido, põem em risco a própria continuidade das políticas de saúde pública, desorganizando a atividade administrativa e impedindo a alocação racional dos escassos recursos públicos.**

101. Além disso, vale destacar que, pelo fato da União não ser, como regra, responsável pela aquisição, armazenamento, dispensação e distribuição dos medicamentos, ela não possui estrutura preparada para tanto, o que ocasiona uma maior dificuldade no cumprimento de decisões judiciais neste sentido. Assim, possui custos superiores com meios de transportes para que o medicamento seja entregue no prazo determinado pelo juízo ao autor da demanda. Fato que não só traz prejuízos à efetividade da prestação judicial como também ao próprio demandante, além, é claro, de gerar forte desperdício de recursos públicos.

2.12 O PODER DISCRICIONÁRIO DO PODER EXECUTIVO PARA ELABORAR AS POLÍTICAS PÚBLICAS NA ÁREA DA SAÚDE - PRINCÍPIO DA SEPARAÇÃO DOS PODERES (ARTS. 2º E 60,§4º DA CF)

102. Sabe-se que as questões envolvendo a concessão e registro de medicamentos são extremamente complexas, razão pela qual não é possível que sejam deferidas por juízes e tribunais que, obviamente, não possuem a *expertise* em relação ao tema.

103. Como exaustivamente apresentado na presente manifestação, para que um medicamento seja distribuído à população deve ser observado uma série de etapas e a análise por diversos órgãos e profissionais especializados no assunto. O objetivo é que o medicamento só seja disponibilizado à população quando houver certeza dos seus efeitos, evitando riscos aos pacientes e garantindo uma maior racionalização entre custo e benefícios dos tratamentos que devem ser fornecidos gratuitamente, atingindo o maior número possível de beneficiários.

104. Assim, decisões judiciais que determinem o fornecimento de medicamentos que não foram submetidos aos critérios mínimos exigidos pela legislação, além de violar a lei, vai de encontro ao princípio da igualdade, da impessoalidade, da necessidade de preservar a harmonia existente na tripartição das funções inerentes ao poder, dos limites da atuação judicial no controle da atividade administrativa, bem como das limitações de ordem orçamentária e financeira.

105. A CF/88 determina que o direito à saúde seja garantido mediante a elaboração de medidas políticas, sociais e econômicas, fazendo, dessa forma, alusão expressa às atividades legislativa e executiva. Assim, a concretização do direito à saúde deverá ser implementada por atos eminentemente políticos, através de uma legislação que a concretize (no caso, a Lei n.º 8080/90, que estabeleceu as diretrizes do Sistema Único de Saúde - SUS) e de atos administrativos que a realizem segundo critérios de conveniência, oportunidade e possibilidade.

106. **Com efeito, compete à Administração Pública, através da aplicação de critérios médico-científicos, fixar e autorizar os tratamentos e medicamentos que devem ser fornecidos à população no País, buscando garantir a segurança, a eficácia terapêutica e a qualidade necessárias.**

107. Nessa esteira, ensina INGO WOLFGANG SARLET, *verbis*:

(...) assume relevo a exigência de capacidade de decisão específica (perícia) acerca das diretrizes terapêuticas a serem observadas quanto à prestação de saúde requerida. Isso porque os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas do SUS, que uniformizam as condutas de tratamento no âmbito do sistema de saúde brasileiro, têm por base o trabalho de profissionais especializados, buscando (pelo menos vale em princípio a presunção), acima de tudo, a garantia da eficiência e segurança dos tratamentos e medicamentos indicados, encontrando-se abertos à participação da comunidade científica, a quem é

viabilizada a possibilidade de opinar sobre o protocolo em estudo, antes que seja definitivamente aprovado e estabelecido. Por isso, a decisão acerca da garantia do mínimo existencial muitas vezes demandará um exame mais acurado da pretensão formulada em juízo, **pois nem sempre se estará diante de tratamentos e medicamentos eficientes e seguros, podendo em muitos casos ser temerária a extrapolação das decisões técnico-científicas constantes dessas diretrizes.**^[1]

108. Ressalte-se, por oportuno, que a utilização de verbas para a concessão de tratamentos não disponíveis na rede pública de saúde, com ampliação das políticas públicas de saúde já adotadas, terá utilidade e alcance populacional muito menor do que o custeio de tratamentos a um número infinito de usuários.

109. Aqui cabe, mais uma vez, citar os postulados de INGO WOLFGANG SARLET:

Se não há protocolos clínicos ou mesmo diretrizes terapêuticas estabelecidas, há necessidade de prova científica robusta que embase a postulação feita, o que, à evidência, não resta (sempre) atendido apenas mediante apresentação de receituário firmado pelo profissional de saúde que tem relação direta com o interessado, de tal sorte que menos, haverá de poder a questão ser submetida ao contraditório (...). Importa destacar, neste mesmo contexto, que **a necessária garantia da efetividade do mínimo existencial, ainda mais no que diz com a saúde, também passa pela consideração dos princípios da precaução e prevenção, especialmente no que diz com a observância dos critérios científicos e garantias de segurança e eficácia do tratamento, não só (até mesmo pelo fato de o critério mais importante ser o da mais eficaz proteção à saúde), mas também em virtude da racionalização e otimização dos recursos públicos.**^[1]

110. Dessa feita, faz-se absolutamente necessária a ponderação entre os seguintes direitos em confronto: de um lado, a ampliação dos programas custeados pelo governo, de outro lado, o perigo de implementar tais medidas sem estudos clínicos sérios e de eficácia comprovada.

111. Como destacou o Ministro Luís Roberto Barroso em sua obra "Da falta da Efetividade à judicialização excessiva: direito à saúde, fornecimento gratuito de medicamentos e parâmetros para a atuação judicial", não se trata de uma simples colisão entre o direito à vida e os princípios orçamentários ou reserva do possível, mas sim uma questão bem mais complexa:

(...) alguém poderia supor, a um primeiro lance de vista, que se está diante de uma colisão de valores ou de interesses que contrapõe, de um lado, o direito à vida e à saúde e, de outro, a separação de Poderes, os princípios orçamentários e a reserva do possível. A realidade, contudo, é mais dramática. **O que está em jogo, na complexa ponderação aqui analisada, é o direito à vida e à saúde de uns versus o direito à vida e à saúde de outros.** Não há solução juridicamente fácil nem moralmente simples nessa questão.^[2]

112. Fato é que a concessão de medicamentos e tratamentos médicos, por meio de liminares e processos judiciais, certamente desestabiliza a harmonia do sistema público de saúde, que tem repercussão direta sobre a alocação de recursos públicos, atingindo, ainda que não intencionalmente, toda a população beneficiada pelo SUS.

113. Nessa esteira, foi a decisão monocrática da Ministra ELLEN GRACIE nos autos da SS n.º 3073, *verbis*:

(...) Com efeito, a gestão da política nacional de saúde, que é feita de forma regionalizada, busca uma maior racionalização entre o custo e o benefício dos tratamentos que devem ser fornecidos gratuitamente, a fim de atingir o maior número possível de beneficiários. Entendo que a norma do art. 196 da Constituição da República, que assegura o direito à saúde, refere-se, em princípio, à efetivação de políticas públicas que alcancem a população como um todo, assegurando-lhe acesso universal e igualitário, e não a situações individualizadas. A responsabilidade do Estado em fornecer os recursos necessários à reabilitação da saúde de seus cidadãos não pode vir a inviabilizar o sistema público de saúde. **No presente caso, ao se deferir o custeio do medicamento em questão em prol do impetrante, está-se diminuindo a possibilidade de serem oferecidos serviços de saúde básicos ao restante da coletividade.** Ademais, o medicamento solicitado pelo impetrante, além de ser de custo elevado, não consta da lista do Programa de Dispensação de Medicamentos em Caráter Excepcional do Ministério da Saúde, certo, ainda que o mesmo se encontra em fase de estudos e pesquisas... (Grifou-se)

114. Destaca-se que a União não pretende defender, em qualquer hipótese, a impossibilidade de um controle judicial da atividade administrativa, mas apenas demonstrar que a concessão de medicamentos e tratamentos fora dos critérios estabelecidos pelo Administrador poderá acarretar efeitos nefastos para os demais beneficiários, visto a quebra da isonomia entre os mesmos.

115. Primeiro porque cria uma nova modalidade de beneficiários, qual seja, aquela que possui uma liminar e, com isso, terá tratamento preferencial; segundo porque altera a distribuição de recursos, desvia o orçamento destinado a cobrir os tratamentos básicos para as hipóteses não amparadas, sujeitando os menos favorecidos a um sistema em pior condições.

116. O problema é que o Judiciário pretende decidir casos concretos, lides específicas que lhe são postas, enquanto o administrador que procura fundamentar suas decisões e escolhas em prol de toda a coletividade.

117. A Administração deve lidar com escolhas trágicas na área da saúde baseando-se em restrições de ordem financeira. Se de um lado concede-se decisão para ampliar os programas do governo, extremamente dispendiosos ao erário e não disponíveis na rede pública, por outro lado, opta-se por considerar o perigo de implementar tais medidas sem estudos sérios e sem comprometimento com a realidade orçamentária, com reflexos diretos no custeamento do mínimo existencial garantido a todos aqueles que dependam da saúde pública.

118. **Assim, é forçoso concluir que, nesta inevitável colisão de direitos, deverá prevalecer a saúde coletivamente considerada e a garantia de implementação de políticas públicas mínimas, verdadeiramente indispensáveis aos cidadãos.**

2.13 A CONCESSÃO DE MEDICAMENTO DE ALTO CUSTO VIOLA O PRINCÍPIO DA ISONOMIA

119. É considerado como sendo medicamento de alto custo todo aquele que não estiver contemplado em algum Programa e/ou Componente aprovado pelos entes públicos, tendo em conta que, nesses casos, precisarão os referidos entes desembolsar valores além daqueles previstos em seus orçamentos para gastos com saúde, o que, por certo, causa lesão à ordem e à economia públicas, bem como à sociedade como um todo, que depende de tantos outros serviços públicos que não apenas o de saúde.

120. O tema do fornecimento de medicamento de alto custo envolve não apenas a necessidade do tratamento e dos medicamentos por parte da pessoa que solicita, mas também a manutenção da eficácia do sistema instituído pelo Estado para garantir e proporcionar o acesso à saúde à população que, certamente, será prejudicada em razão da reserva do possível.

121. A concessão de medicamentos e tratamentos médicos de alto custo, por meio de decisões judiciais, além de desestabilizar a harmonia de todo esse sistema de saúde, traz repercussão direta sobre a alocação de recursos públicos, atingindo a população beneficiada pelo Sistema Único de Saúde.

122. Além disso, a concessão judicial de um tratamento ou medicamento de alto custo viola a isonomia entre os beneficiários criando injustiças maiores.

123. Isso porque, a universalização dos serviços de saúde, determinada pela Constituição da República, conforme disposto em seu artigo 196, regulado pela Lei nº 8.080/90, **não pressupõe, em nenhum momento, o estabelecimento de privilégios a quem quer que seja e sob qualquer pretexto**, sob pena de violar a igualdade da assistência à saúde, prevista no art. 7º, *in verbis*:

"Art. 7º As ações e serviços públicos de saúde e os serviços privados contratados ou conveniados que integram o Sistema Único de Saúde (SUS), são desenvolvidos de acordo com as diretrizes previstas no art. 198 da Constituição Federal, obedecendo ainda aos seguintes princípios:

I - universalidade de acesso aos serviços de saúde em todos os níveis de assistência;

IV - **igualdade da assistência à saúde, sem preconceitos ou privilégios de qualquer espécie;** (...) "(sem destaques no original)

124. Assim, também na área da saúde é preciso que haja respeito aos princípios da igualdade e impessoalidade, de forma a preservar a harmonia existente na tripartição das funções inerentes ao poder, os limites da atuação judicial no controle da atividade administrativa, bem como as limitações de ordem orçamentária e financeira.

125. Dessa forma, não se pode afirmar a existência de um direito subjetivo constitucional à obtenção de medicamentos de alto custo gratuitos perante o Poder Público.

3. ENTENDIMENTO DOS TRIBUNAIS SUPERIORES SOBRE O TEMA

126. Do ponto de vista estritamente jurídico, a jurisprudência tem pacificado algumas importantes questões no tocante ao fornecimento de medicamentos, inclusive com a emissão de precedentes vinculantes para órgãos do Poder Judiciário.

127. Nesse sentido, em 2018, o Superior Tribunal de Justiça proferiu julgado no REsp 1657156/RJ, julgado sob o rito dos recursos repetitivos, cuja tese, após os embargos de declaração, ficou assim definida:

TESE FIXADA: A tese fixada no julgamento repetitivo passa a ser: A concessão dos medicamentos não incorporados em atos normativos do SUS exige a presença cumulativa dos seguintes requisitos:

i) Comprovação, por meio de laudo médico fundamentado e circunstanciado expedido por médico que assiste o paciente, da imprescindibilidade ou necessidade do medicamento, assim como da ineficácia, para o tratamento da moléstia, dos fármacos fornecidos pelo SUS;

ii) incapacidade financeira de arcar com o custo do medicamento prescrito;

iii) existência de registro do medicamento na ANVISA, observados os usos autorizados pela agência. Modula-se os efeitos do presente repetitivo de forma que os requisitos acima elencados sejam exigidos de forma cumulativa somente quanto aos processos distribuídos a partir da data da publicação do acórdão embargado, ou seja, 4/5/2018."

128. Mais recentemente, o STF julgou Recurso Extraordinário que flexibilizou o requisito "iii" da tese fixada pelo STJ. No julgamento do RE nº 657718/MG, o STF decidiu que o Poder Público, em regra,

não pode ser obrigado a fornecer medicamentos sem registro na ANVISA, salvo nos casos de demora injustificável dessa agência para analisar o pedido de registro e, mesmo nessa hipótese, devem-se preencher três requisitos. São eles:

(i) a existência de pedido de registro do medicamento no Brasil, exceto no caso de medicamentos órfãos para doenças raras e ultrarraras, caso em que esse requisito poderia ser dispensado;

(ii) a existência de registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior; e

(iii) a inexistência de substituto terapêutico com registro no Brasil.

129. O Tribunal considerou como demora injustificável a análise que levar mais tempo do que o estabelecido na Lei nº 6.360/76, com a redação dada pela Lei nº 13.411/16:

Art. 17-A - Os prazos estabelecidos para a decisão final nos processos de registro e de alteração pós-registro de medicamento levarão em conta os seguintes critérios:
(...)

§ 2º - Os prazos máximos para a decisão final nos processos de registro e de alteração pós-registro de medicamento serão, respectivamente: (Incluído pela Lei nº 13.411, de 2017).

I - para a categoria prioritária, de cento e vinte dias e de sessenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo de priorização; (Incluído pela Lei nº 13.411, de 2017).

II - para a categoria ordinária, de trezentos e sessenta e cinco dias e de cento e oitenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo de registro ou de alteração pós-registro. (Incluído pela Lei nº 13.411, de 2017).

130. Com relação aos medicamentos experimentais, no entanto, o STF entendeu que o Poder Público não é obrigado a fornecê-los, em hipótese alguma, já que não há ainda comprovação científica de sua eficácia e segurança, estando em fase de testes.

131. Em relação ao medicamento Patisiran, esse não possui o registro na ANVISA, possui registro em algumas agências de regulação no exterior, no entanto, foi unânime o posicionamento no sentido de que o valor do medicamento é extremamente alto, não cumprindo o requisito do custo-efetividade. Assim, diversos países sugeriram a realização de acordo comercial para que fosse possível a recomendação do medicamento.

4. NECESSIDADE DE REALIZAÇÃO DE PERÍCIA MÉDICA

132. Se o requerente alega ter direito a medicamento não incorporado ao SUS, deve, por consequência, comprovar todos os requisitos estabelecidos no REsp nº 1657156/RJ e no RE nº 657718/MG, conforme elencado acima.

133. Desse modo, devem ser suficientemente provadas nos autos a necessidade do medicamento, a hipossuficiência da parte e o registro na ANVISA, por serem os fatos constitutivos do seu direito, conforme distribuição do ônus da prova feita pelo CPC:

Art. 373. O ônus da prova incumbe:

I - ao autor, quanto ao fato constitutivo de seu direito;

II - ao réu, quanto à existência de fato impeditivo, modificativo ou extintivo do direito do autor.

134. A prova só poderá ser feita mediante laudo médico circunstanciado, que contenha os requisitos do Enunciado nº 15 da I Jornada de Direito da Saúde, do CNJ:

ENUNCIADO Nº 15 As prescrições médicas devem consignar o tratamento necessário ou o medicamento indicado, contendo a sua Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI), o seu princípio ativo, seguido, quando pertinente, do nome e de referência da substância, posologia, modo de administração e período de tempo do tratamento e, em caso de prescrição diversa daquela expressamente informada por seu fabricante, a justificativa técnica.

135. Assim, só será considerado prova da necessidade o laudo médico que apresente todos os requisitos formais vistos acima. Em caso de ausência de qualquer deles, o pedido deverá ser indeferido por não estar demonstrado um dos fatos constitutivos do direito do autor.

136. Essa exigência do laudo médico circunstanciado vale tanto para o pedido principal quanto para eventual tutela de urgência, pois essa última, ainda que em cognição sumária, exige a demonstração da probabilidade do direito do autor, o que, no caso do requisito da necessidade, só poderá ser demonstrado mediante o dito laudo médico circunstanciado, devendo ser trazido ao processo juntamente com a inicial, sob pena de preclusão, nos termos do art. 434, caput, do CPC:

Art. 434. Incumbe à parte instruir a petição inicial ou a contestação com os documentos destinados a provar suas alegações. Parágrafo único. Quando o documento consistir em reprodução cinematográfica ou fonográfica, aparte deverá trazê-lo nos termos do caput, mas sua exposição será realizada em audiência, intimando-se previamente as partes.

137. Ressalte-se, por oportuno que, consoante o PARECER 00532/2018/PGU/AGU, da lavra do Departamento de Serviço Público (NUP 00405.008271/2018-98.), conforme já orientado no Parecer 00252/2018/PGU/AGU, **a União deve continuar pleiteando, na contestação, a realização de**

perícia médica, já que as informações constantes do laudo apresentado pela pessoa que requer o fornecimento do medicamento podem não ser suficientes para a análise do pedido.

138. Assim, permanece a orientação no sentido de que deve ser requerida perícia desde a contestação para comprovar o diagnóstico e a imprescindibilidade do fármaco para o tratamento do paciente, sob pena de evidente cerceamento de defesa, caso tal pedido for indeferido pelo juízo, o que deve ser combatido pela via própria.

5. CONCLUSÃO

139. Percebe-se que, muitas vezes envolvidos pela compaixão social que o tema desperta, os magistrados concedem medicamentos e/ou tratamentos de custo elevadíssimos a uma só pessoa sem levar em consideração o impacto que tais decisões trazem ao orçamento público e as regras de competência, gerando a inviabilidade da implementação de outras políticas públicas – até mesmo na área da saúde – que a Administração já tinha pré-estabelecido.

140. Assim, com base no exposto, pode-se concluir que o Estado não pode ser compelido a fornecer medicamento de alto custo a portador de doença grave, sob pena da própria continuidade das políticas de saúde pública, desorganizando a atividade administrativa e impedindo a alocação racional dos escassos recursos públicos.

141. Outrossim, deve ser observado se o paciente em questão de fato atende não só aos requisitos objetivos para concessão do fármaco, mas também aos requisitos subjetivos, ou seja, se o medicamento se adequa especificamente à sua doença, além de não existir nenhum outro medicamento alternativo disponível pelo SUS.

142. Ademais, vale salientar que no caso, além de ser de alto custo, o medicamento não possui registro na Anvisa e há terapia alternativa disponível pelo SUS.

6. ENCAMINHAMENTOS ADMINISTRATIVOS

a) Juntar no presente NUP a NOTA TÉCNICA Nº 2788/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS (SEI nº 10059303) e a NOTA TÉCNICA Nº 32/2019-CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS (SEI nº 0012185641);

b) Abrir tarefa à Procuradoria-Geral da União para ciência e, se possível, avaliar a possibilidade de promover a orientação de seus órgãos de execução, diante da gravidade do quadro apresentado.

Brasília, 14 de fevereiro de 2020.

LUIZA HOOD WANDERLEY

Advogada da União

Coordenadora de Assuntos Especiais em Contencioso Judicial e Extrajudicial

Atenção, a consulta ao processo eletrônico está disponível em <http://sapiens.agu.gov.br> mediante o fornecimento do Número Único de Protocolo (NUP) 25000120389201958 e da chave de acesso 716d362c

Notas

1. [a](#) [b](#) SARLET, Ingo Wolfgang, *Direitos fundamentais: orçamento e "reserva do possível"* / org. Ingo Wolfgang Sarlet, Luciano Benetti Timm, Ana Paula de Barcellos. Porto Alegre. Livraria do Advogado. 2008.
2. [^](#) BARROSO, Luís Roberto. *Da falta de efetividade à judicialização excessiva: Direito à Saúde, fornecimento gratuito de medicamentos e parâmetros para a atuação judicial.* <https://www.conjur.com.br/dl/estudobarroso.pdf>

Documento assinado eletronicamente por LUIZA HOOD WANDERLEY, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 380586753 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): LUIZA HOOD WANDERLEY. Data e Hora: 06-03-2020 20:12. Número de Série: 13815638. Emissor: Autoridade Certificadora SERPRORFBv4.



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva
Coordenação-Geral de Gestão de Demandas Judiciais em Saúde

NOTA TÉCNICA Nº 2788/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS

AUTOR: MARCO AURELIO JUNGBLUT

MEDICAMENTO: PATISIRAN (ONPATTRO™)

DOENÇA: POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR (CID 10 E85.1), ESTÁGIO 1.

1. DA DOENÇA

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos. As amiloidoses têm como mecanismo fisiopatológico comum a proteotoxicidade de moléculas precursoras aberrantes, devido à mutação, ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias, e finalmente se depositam como fibrilas de amiloide no interstício tecidual. Este depósito causa disfunção de diversos órgãos.

Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR).

A TTR é uma proteína predominantemente sintetizada no fígado (98%) e que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol. Quando a TTR sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja por mutação, no caso das formas hereditárias, ou outro mecanismo, na forma senil, esta última ligada ao depósito tecidual de TTR nativa, há a consequente dissociação em monômeros e deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides, são as amiloidoses ligadas à TTR.

O acometimento cardíaco também é uma importante fonte de morbidade e está presente em 80% dos pacientes. A deposição de amiloide pode levar ao surgimento de cardiomiopatia hipertrófica, arritmias e distúrbios da condução. Alterações renais, além daquelas causadas pela disautonomia, ocorrem em cerca de um terço dos pacientes e se manifestam como síndrome nefrótica e insuficiência renal. Anormalidades oculares estão presentes em 10% dos pacientes, como opacidade do vítreo e obstrução trabecular, levando ao glaucoma.

Por se tratar de uma doença rara e que muitas vezes não é adequadamente diagnosticada, a real prevalência mundial é desconhecida. No Brasil, não há dados conhecidos sobre a prevalência da PAF-TTR.

2. DO MEDICAMENTO

• Patisiran (Onpattro™)

Onpattro™ contém patisiran, um ácido ribonucleico de cadeia dupla de pequena interferência (siRNA, small interfering ribonucleic acid) que tem como alvo específico uma sequência conservada geneticamente na região 3' não traduzida do mRNA de todas as TTR mutantes e do tipo selvagem. Patisiran está formulado como nanopartículas lipídicas para levar o siRNA aos hepatócitos, a fonte primária de proteínas TTR na circulação. Através de um processo natural chamado de interferência no RNA (RNAi), o patisiran causa a degradação catalítica do mRNA da TTR no fígado, resultando numa redução da proteína TTR plasmática.

Onpattro™ está indicado para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estágio 1 ou estágio 2.

O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (NICE) publicou Documentos de Consulta de Avaliação sobre avaliações de inotersen e patisiran. Em seu esboço de orientação, o NICE reconhece que ambos os medicamentos reduzem a incapacidade, aumentam a qualidade de vida e são inovadores. No entanto, permanecem algumas questões sobre o custo-efetividade de ambas as drogas.

Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (NICE) - Patisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis - <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10014/documents/evaluation-consultation-document> [Acesso em: 16.07.2019]

3. DO REGISTRO NA ANVISA

Fato relevante é de que o **patisiran (Onpattro™)** objeto desta Nota Técnica **não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**, ou seja, **não foi submetido à análise criteriosa quanto à segurança, eficiência e qualidade** ficando, portanto, configurado o **risco sanitário** e consequentemente a **vedação da importação e posterior entrega ao consumo do mesmo**, conforme dispõe a **Lei nº 6.360 de 23/09/73** e o **Decreto nº 8.077, de 14/08/2013**. Por conseguinte, esse medicamento também **não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME** e **não possui preço registrado na CMED**.

Para afastar qualquer dúvida a respeito da vedação legal de se deferir, judicialmente, o fornecimento de medicamentos sem registro na ANVISA – conforme legislação específica de vigilância sanitária dita alhures – traga-se a lume o Art. 19-T da Lei 8.080 de 19 de

setembro de 1990, alterada pela Lei 12.401 de 28 de abril de 2011, que dispôs sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, nos seguintes termos:

Art. 19-T - São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.

Impende destacar, que a necessidade do registro só pode ser dispensada na hipótese de medicamentos adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso de programas em saúde pública, pelo Ministério da Saúde, nos termos do § 5º do art. 8º da Lei nº 9.782, de 26/01/99. Fora da regra excepcional, determinar judicialmente a dispensação de medicamento e insumos para a saúde sem o devido registro na ANVISA implica em negar vigência aos dispositivos legais já referidos.

A RDC nº 203/2017 da ANVISA determina os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa (início da vigência: junho de 2018). Os critérios são: Indisponibilidade no mercado nacional, bem como de suas alternativas terapêuticas ou produtos usados para a mesma finalidade; emergência de saúde pública de importância nacional ou internacional; vacinas integrantes do PNI, adquiridas por meio da Opas/OMS; ou doações de organismos internacionais ou agências oficiais de cooperação.

4. SOBRE O REGISTRO EM OUTROS PAÍSES

O medicamento patisiran (Onpattro™) foi aprovado recebeu a designação *Orphan Drug*, que fornece incentivos para auxiliar e incentivar o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, para comercialização pelo *Food and Drug Administration* (EUA) e pelo *European Medicines Agency* (Europa) em 2018 para tratamento de pacientes com polineuropatia.

Os medicamentos designados órfãos são produtos que ainda estão sob investigação e são considerados órfão com base na atividade potencial. Uma designação órfã não é uma autorização de comercialização. Como consequência, a demonstração de qualidade, segurança e eficácia é necessária antes que um produto possa receber uma autorização de comercialização.

5. DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CONITEC

Para a incorporação de novas tecnologias e medicamentos ao SUS, incluindo as doenças raras, é necessária a apresentação de estudos à Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias (Conitec) do Ministério da Saúde, que podem ser oriundos de empresas, organismos da sociedade civil e instituições participantes do SUS.

Assim se estabelecerá, por meio do método científico e com transparência, quais os benefícios que se pode esperar da nova tecnologia proposta, os riscos que poderá trazer aos pacientes e qual será o custo para a saúde pública.

Conforme aduz o caput do art. 19-Q, da Lei nº 8.080/1990, a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela CONITEC. Neste sentido, esclarecer-se que:

Destaca-se, que **não há manifestação expressa da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS a respeito do medicamento desta Nota Técnica para a patologia que acomete o autor.**

Com relação à análise para a incorporação de novas tecnologias em saúde no SUS, esclarece-se que qualquer pessoa física ou jurídica, seja paciente, profissional de saúde, sociedade de especialidade ou a empresa produtora da tecnologia em saúde pode solicitá-la à CONITEC, desde que apresentem as exigências legalmente impostas pelo Decreto nº 7.646/2011. Caso venha a ser protocolada demanda na CONITEC, o processo administrativo de análise deverá ser concluído em prazo não superior a 180 dias, admitida a prorrogação por 90 dias, quando as circunstâncias exigirem, conforme estabelece o art. 24 do referido Decreto.

6. DOS PROCEDIMENTOS DO SUS

É de extrema importância que seja esclarecida a **diferença entre aprovação de um medicamento para ser comercializado** em um dado país – ou mesmo pela ANVISA – e **sua padronização por um sistema de saúde**, para ser fornecido gratuitamente a toda a população. A aprovação de comercialização garante apenas que o produto possa ser adquirido por compra no país, se a indústria produtora se prestar à efetivação da comercialização. Portanto, quando se afirma que um determinado medicamento foi aprovado por Órgão Sanitário – equivalente à ANVISA – de um determinado País, **não se pode entender que esse medicamento foi padronizado para disponibilização gratuita e universal aos pacientes**, mas somente que ele poderá ser adquirido mediante pagamento no comércio varejista.

A padronização de um dado medicamento, para fornecimento por um sistema de saúde público, requer análises **técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e acompanhadas por estudos de impacto financeiro para o Sistema público de saúde brasileiro. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros e com uma relação custo-benefício adequada.** Destaca-se, que a relação custo-benefício é um pré-requisito fundamental utilizado também nos países com sistemas de saúde semelhantes ao do Brasil, vez que o interesse maior é voltado ao atendimento da coletividade em detrimento da individualização do atendimento de saúde.

O atendimento para as doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Básica, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade.

O custeio dos procedimentos para fins de diagnósticos em doenças raras é efetuado por meio do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC) e é repassado aos Estados, Distrito Federal e Municípios a partir da publicação da portaria de habilitação dos Serviços e/ou Serviços e produção dos respectivos procedimentos no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS).

Assim como o Ministério da Saúde, os gestores estaduais e municipais podem empregar recursos próprios na oferta de assistência e cuidado. Atualmente, o Ministério da Saúde conta com 8 (oito) estabelecimentos habilitados e especializados para atendimento em Doenças Raras, distribuídos em diversas unidades federativas do Brasil.

Os pacientes com doenças raras contam ainda com o suporte do SUS para a obtenção de medicamentos, embora o número de doenças raras que envolvem tratamento baseado em fármacos representa uma pequena fração do universo de doenças raras.

Em 2014 o Ministério da Saúde publicou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS (Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014) com o objetivo de “organizar a atenção às pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde, o que permitirá reduzir o sofrimento dos afetados e o ônus emocional sobre os pacientes e seus familiares, permitindo ao gestor de saúde a racionalização de recursos”.

7. DA POLÍTICA NACIONAL DE ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS

No Brasil os pacientes que sofrem com doenças raras são beneficiado pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS, instituída por meio da Portaria GM/MS nº. 199/2014, tem como objetivo reduzir a mortalidade e a incapacidade causadas por doenças raras, bem como contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com doenças raras. Está organizada no conceito das Redes de Atenção à Saúde, considerando-se todos os pontos de atenção, bem como os sistemas logísticos e de apoio necessários para garantir a oferta de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos de forma oportuna para as pessoas com doenças rara.

Essa política de atenção integral às pessoas com doenças raras prevê a elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a assistência e tratamento integral dos pacientes.

A Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, define que Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica é o documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Estes documentos avaliam a eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que trata o protocolo.

A linha de cuidado da atenção às pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde, e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

Entende-se por atenção especializada ambulatorial e hospitalar no cuidado às pessoas com DR um conjunto de diversos pontos de atenção já existentes na Rede de Atenção à Saúde (RAS), com diferentes densidades tecnológicas, para a realização de ações e serviços de urgência, serviços de reabilitação, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica de forma resolutive e em tempo oportuno.

São propostos, além da atenção especializada supracitada, Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras como componentes estruturantes complementares da RAS. Os Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em DR serão responsáveis por ações preventivas, diagnósticas e terapêuticas aos indivíduos com doenças raras ou com risco de desenvolvê-las, de acordo com eixos assistenciais.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pessoas com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas capacitadas apropriadamente, com o objetivo de ajudar o indivíduo ou a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e o manejo disponível.

8. TRATAMENTO RECOMENDADO

O tratamento da PAF-TTR é complexo e requer medidas específicas para o controle da progressão da amiloidogênese sistêmica, além de terapia direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose.

A doença requer um cuidado por uma equipe multidisciplinar, tendo em vista as manifestações clínicas variadas. O comprometimento progressivo da mobilidade requer o acompanhamento por fisiatra/fisioterapeuta e pode exigir o uso de órteses e de aparelhos para auxiliar na deambulação. Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias, como descompressão de nervos. Os pacientes apresentam dor neuropática, que pode requerer o uso de medicamentos como antidepressivos, anticonvulsivantes e analgésicos. Os sintomas gastrointestinais, especialmente a constipação, diarreia e gastroparesia podem ser tratados com medidas dietéticas e farmacológicas. As complicações cardíacas requerem monitoramento e uso eventual de marcapasso ou aparelhos de ressincronização. O acompanhamento oftalmológico é necessário para monitorizar o acúmulo de amiloide no vítreo e o surgimento de glaucoma. Por fim, os pacientes podem apresentar insuficiência renal e evoluir para hemodiálise.

Adams D, Samuel D, Slama M. Traitement des neuropathies amyloïdes héréditaires. Press Med. 2012;41(9):793–806.

9. ALTERNATIVAS DO SUS - MEDICAMENTOS E PROCEDIMENTOS

• Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Para o tratamento do **Polineuropatia Amiloidótica Familiar** (CID10 - E85.1 – Amiloidose hereditária neuropática), o SUS disponibiliza o medicamento **Tafamidis meglumina: cápsulas de 20 mg** (recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR), por meio do **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEEAF, desde que atenda aos critérios de inclusão do PCDT.**

O Protocolo Clínico onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da **Polineuropatia Amiloidótica Familiar** está regulamentado por meio da **Portaria Conjunta nº 22, de 02 de outubro de 2018.**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. **Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar devem ser atendidos preferencialmente em serviços de atenção especializada em doenças raras, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.**

É necessário o estabelecimento e manutenção dos serviços especializados ou serviços de referência em doenças raras para o diagnóstico e acompanhamento da doença e para realização de testes pré-sintomáticos para familiares e dispensação dos tratamentos recomendados. Os serviços especializados ou de referência têm de estar capacitados com equipe multiprofissional que abranja neurologista com expertise em doenças neuromusculares e eletrofisiologia, cardiologista, ecocardiografistas, nefrologistas, oftalmologistas, gastroenterologistas, neuropatologistas, hematologistas, geneticistas, fisiatras, especialistas em cintilografia e outros métodos de imagem como a ressonância magnética (RN), nutricionistas, psicólogos e psiquiatras.

• Dor Crônica

Cabe salientar que em âmbito nacional, foi aprovado em 2012, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da **Dor Crônica**, no qual abrange o tratamento de três tipos principais de dor: dor mista, **dor neuropática** (compressão de nervos e raízes) e dor nociceptiva. Como tratamento o PCDT preconiza analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares, antidepressivos, opiáceos e antiepiléticos, quais sejam: medicamentos analgésicos (**dipirona sódica e paracetamol**), anti-inflamatórios (**ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona e fosfato sódico de prednisolona**), antidepressivos (**cloridrato de amitriptilina - 25 mg comprimido, 75 mg comprimido, cloridrato de clomipramina - 10 mg comprimido, 25 mg comprimido, cloridrato de nortriptilina - 10 mg cápsula, 25 mg cápsula, 50 mg cápsula, 75 mg cápsula e fluoxetina - 20 mg cápsula, 20 mg comprimido (antidepressivos); e antiepiléticos (valproato de sódio ou ácido valproico - comprimido de 250 e 500 mg, xarope e solução oral de 50 mg/ml, carbamazepina - comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/ml, fenitoína - 100 mg comprimido, 20 mg/ml suspensão oral, 50 mg/ml solução injetável e fenobarbital - 100 mg/ml solução injetável, 100 mg comprimido, 40 mg/ml solução oral), por meio do CBAF, e os medicamentos antiepiléticos: gabapentina e os opiáceos: fosfato de codeína, metadona e sulfato de morfina (fornecidos por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica – CEAF), desde que se atenda aos critérios de inclusão do referido PCDT, que contempla as CID10 R52.1 (dor crônica intratável) e CID10 R52.2 (outra dor crônica). O Protocolo Clínico onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da Dor Crônica está regulamentado por meio da **Portaria SAS/MS nº 1083, de 02 de outubro de 2012**, retificada em 27 de novembro de 2015.**

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravamento à saúde. A elaboração e atualização dos PCDT são baseadas em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

• Gastrointestinais

Para o tratamento dos sintomas gastrointestinais, o SUS disponibiliza os medicamentos: **hidróxido de alumínio** (comprimido de 230mg e 300mg e suspensão 61,5mg/ml), **omeprazol** (cápsula de 20mg), **cloridrato de ranitidina** (25 mg/mL solução injetável, 15 mg/mL xarope e 150 mg comprimido), **cloridrato de metoclopramida** (comprimido 10mg, solução injetável 5mg/ml e solução oral 4mg/ml) e os fitoterápicos **alcachofra** (*Cynara scolymus* L.), **cáscara-sagrada** (*Rhamnus purshiana* DC.), **espinheira-santa** (*Maytenus officinalis* Mabb.) e **plantago** (*Plantago ovata* Forssk.), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF.

• Cardiopatias

Alternativamente, para o tratamento das cardiopatias, o SUS disponibiliza os medicamentos: **captopril, maleato de enalapril** (os inibidores da enzima de conversão da angiotensina - ECA), **losartana** (antagonistas de receptores de angiotensina), **anlodipino, nifedipino e verapamil** (bloqueadores de canais de cálcio), **propranolol, atenolol, carvedilol, succinato e tartarato de metoprolol** (bloqueadores adrenérgicos), **cloridrato de dobutamina** (agente inotrópico de ação direta), **mononitrato de isossorbida** (nitratos), **acetazolamida** (inibidor da anidrase carbônica), **furosemida, espironolactona** (antagonistas da aldosterona) e **hidroclorotiazida** (diuréticos), **amiodarona, propafenona, hidralazina, metildopa e digoxina**, e os **anti-agregante plaquetário, o ácido acetilsalicílico** (fármaco de primeira escolha para inibição da agregação plaquetária), o anticoagulante oral **varfarina sódica e heparina sódica**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica - CBAF, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema.

• Transplante de fígado

O transplante de fígado tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, pela remoção do principal sítio de produção de qualquer TTR, mutada ou não. Com a substituição do fígado, espera-se que não haja progressão da doença. Pelo fato de não ser uma medida terapêutica curativa das lesões, o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio I) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento. As indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem-se dar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.

O Ministério da Saúde aprovou o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes através da Portaria Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, que normatiza as regras de atualização, padronização e aperfeiçoamento de todo o processo de transplantes realizado no território nacional.

O SUS disponibiliza para pacientes portadores de doenças raras procedimentos como: fisioterapia, fonoterapia e nutrição.

Ressalte-se que a reabilitação física é prevista no âmbito do SUS, conforme Portaria nº 793, de 24 de abril de 2012, que institui a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Além disso, o SUS disponibiliza Terapia de nutrição parenteral e enteral, conforme Portaria nº 120, de 14 de abril de 2009.

Todos os medicamentos e tratamento descritos como alternativas terapêuticas disponíveis são com base em protocolos e dados de literatura e deverão ser submetidos a avaliação de médico assistente ou especialista na área, o qual avaliará a possibilidade de substituição, conforme características próprias e variações individuais, mediante caso clínico, específico para cada paciente.

10. CONCLUSÃO

Informa-se que o **patisiran (Onpattro™)** não é ofertado pelo SUS para tratamento das patologia do autor. Não consta **patisiran** na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Ministério da Saúde.

Atenta-se que o medicamento solicitado **NÃO apresenta registro na ANVISA**, o que não garante sua segurança e eficácia, **bem como sua identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias para o uso a que se propõe.**

O Protocolo Clínico onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da **Polineuropatia Amiloidótica Familiar** está regulamentado por meio da **Portaria Conjunta nº 22, de 02 de outubro de 2018.**

Diante do exposto, o SUS **não recomenda** a importação e consequente entrega do medicamento objeto desta Nota Técnica para consumo, por entender ser de **altíssimo risco sanitário** tanto para o País como para o autor, além de se abrir um precedente perigoso, **com flagrante desrespeito às normas brasileiras de vigilância sanitária.** Porém, resta claro que o Sistema dispõe de meios seguros e eficazes para tratamento da enfermidade em questão, os quais não trazem efeitos desconhecidos e arriscados, já que passaram por todo o procedimento de registro e incorporação acima exposto. **Dessa maneira afasta de forma inequívoca a necessidade de judicialização do medicamento solicitado.**

É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento pelo SUS, este deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na região onde reside e ser acompanhado pela equipe médica.

Mesmo em se tratando de doença rara com poucas informações sobre a efetividade das ações terapêuticas, o Sistema Único de Saúde está se organizando para disponibilizar a assistência aos pacientes. Além disso, vai estimular o desenvolvimento de estudos para contribuir com o conhecimento nesta área. Ademais, a **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014** institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.

Tatiane Tramontina Araujo, Farmacêutica pela Universidade Paulista - UNIP, Pós-graduada em MBA - Gestão Industrial Farmacêutica e Assuntos Regulatórios.

Daniela Rabelo Reis, Farmacêutica pela Universidade de Uberaba - UNIUB, Pós-graduada em Gestão Industrial Farmacêutica, Farmacologia Clínica e Farmácia Hospitalar/Clínica.

Fábio Alves dos Santos, Farmacêutico Generealista pela União Educacional do Planalto Central - UNIPLAC, Especialista em Farmacologia Básica e Clínica e Gestão da Assistência Farmacêutica.

Rayssa Almeida dos Santos, Farmacêutica Bioquímica pela Universidade Paulista - UNIP.

Gisely Balbino Vasconcelos, Farmacêutica pelo Unicentro Newton Paiva - Belo Horizonte; Especialização em Homeopatia pela Associação Mineira de Farmacêuticos Homeopatas e Pós-graduada em Ciências e Tecnologia em Cosméticos pelo Unicentro Newton Paiva - Belo Horizonte.



Documento assinado eletronicamente por **Tatiane Tramontina Araújo, Consultor**, em 16/07/2019, às 22:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **10059303** e o código CRC **1536EA2F**.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias na Saúde
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

NOTA TÉCNICA Nº 32/2019-CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

ASSUNTO: Solicita subsídios técnicos para a defesa da União em processos que visem o fornecimento do medicamento patisiran (Onpattro®).

INTERESSADOS: Coordenação-Geral de Gestão de Demandas Judiciais em Saúde (CGJUD) e Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS).

NUP: 00737.008344/2019-71.

I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar informações sobre o medicamento patisiran (Onpattro®).

II. DOS FATOS

Trata-se do Despacho CGJUD/SE/GAB/SE/MS (0010262911), de 17/07/2019, que, com vistas a realizar o levantamento de informações necessárias à instrução de documentos técnicos para o enfrentamento de ações judiciais que tenham por objeto o fornecimento do medicamento patisiran (Onpattro®), solicitou informações técnicas sobre o fármaco em tela.

Em atenção ao Despacho SCTIE/MS (0010262911), de 24/10/2019, e à Informação 00943/2019/CONJUR-MS/CGU/AGU (0011879806), de 21/10/2019, contidos no NUP em epígrafe, o assunto foi encaminhado ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE/MS, tendo em vista sua competência de atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec¹.

III. DA ANÁLISE

Primeiro ponto, frisa-se que o presente documento não representa, nesse momento, o posicionamento oficial da Conitec, vez que não há demanda para análise de incorporação, ao SUS, do referido fármaco, protocolada nessa Comissão, consoante determinação da Lei nº 8.080/1990 e do Decreto nº 7.646/2011.

De acordo com o Despacho CGJUD/SE/GAB/SE/MS (0010336441), de 18/07/2019, em reunião ocorrida em 17/07/2019, marcada pela referida Coordenação, em que compareceram “[...] representantes da SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE - SAES, da CONSULTORIA JURÍDICA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (CONJUR/MS) e da SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE – SCTIE acompanhada por departamento técnico DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE/DGITIS/SCTIE/MS”, foi “[...] acordado que os atos para enfrentamento dos temas seriam se iniciariam pela elaboração de Nota Técnica consubstanciada pelo DGITIS e parceiros, a ser instado pela SCTIE, bem como haveria explanação sobre os registro na ANVISA, na CONITEC, relação custo-benefício e impacto em questões orçamentárias, dentre outros”. Portanto, o presente documento tem por objetivo dar encaminhamento ao acordado na citada reunião. Feitos estes breves esclarecimentos, passemos à análise do objeto do documento.

A polineuropatia amiloidótica familiar mediada por transtirretina (TTR) é uma condição hereditária autossômica dominante, com mutações identificadas no gene TTR1. A TTR é uma proteína de transporte tetramétrica que transporta vitamina A e tiroxina, sintetizada no fígado (98%), plexo coroide e no epitélio pigmentado da retina. É caracterizada por polineuropatia devido à deposição amiloide nos nervos periféricos e nos principais órgãos, pela desagregação da TTR^{2,3}. Os órgãos mais afetados pelo depósito de TTR são os nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, olhos e sistema nervoso central, causando dano tecidual por compressão, obstrução, insuficiência circulatória e aumento do estresse oxidativo^{2,4}.

O início da doença varia da segunda à nona década de vida, podendo ser dividida em início precoce (antes dos 50 anos de idade) e início tardio (acima dos 50 anos). Se não tratada, leva a morte em aproximadamente 10 anos^{2,3}. Os primeiros sintomas são dor e parestesia nos pés, associada à dor no membro inferior distal e perda sensorial térmica, seguida por perda leve do toque e hipo ou arreflexia do tornozelo. Também pode ser observado perda de peso, impotência, diarreia ou constipação, olhos e bocas secas. Cardiomiopatia pode ocorrer no estágio final de pacientes de início precoce ou estágio inicial de pacientes de início tardio. Nos olhos, a opacidade vítrea, o glaucoma, a angiopatia amiloide ocular e os olhos secos são comuns. Nos rins, proteinúria é o primeiro achado, podendo progredir para síndrome nefrítica ou nefrótica e insuficiência renal. Acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório e convulsões epiléticas são possíveis complicações em longo prazo².

A prevalência global da condição, recentemente estimada, é de cerca de dez mil casos, apesar de haver considerável incerteza (entre 5.526 e 39.468 casos). É considerada uma condição endêmica em Portugal, Suécia e regiões específicas do Japão^{3,5}. No Brasil, a prevalência ainda é desconhecida, mas estima-se que existam mais de cinco mil casos³.

No Sistema Único de Saúde (SUS) existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)⁶ da polineuropatia amiloidótica familiar. De acordo com o PCDT, o tratamento é complexo e requer medidas específicas. O tratamento não medicamentoso consiste no transplante de fígado, que objetiva prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais e espera-se que a doença não progrida. O tratamento medicamentoso consiste no uso de tafamidis meglumina, indicado para pacientes adultos sintomáticos em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada a TTR. Espera-se que com o uso do medicamento não ocorra progressão da doença e que a nutrição e qualidade de vida melhore.

Atualmente, o medicamento possui registro no *Food and Drug Administration* (FDA)⁷ e na *European Medicines Agency* (EMA)⁸, ambos recebidos em 2018. No Brasil, o medicamento ainda não tem registro sanitário aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

O levantamento de evidências científicas foi realizado pela busca sistematizada na literatura na base MedLine (via PubMed), conforme quadro abaixo:

Quadro 1. Bases de dados e suas respectivas estratégias de busca e resultados.

Base de dados	Estratégia de busca	Estudos encontrados	Estudos incluídos
MedLine (via PubMed)	((("transthyretin familial amyloid polyneuropathy") OR "amyloidotic polyneuropathy")) AND patisiran	6	1 ⁹

Adams e colaboradores (2018)⁹ realizaram um ensaio clínico fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar mediada por TTR. Pacientes com 18 a 85 anos; com mutação patogênica registrada de TTR; diagnóstico de amiloidose familiar mediada por TTR; com neuropatia periférica; Neuropathy Impairment Score (NIS) de 5 a 130 (varia de 0 a 244, com maiores escores indicando maior comprometimento), e um escore de incapacidade por polineuropatia de IIIb ou menor (escores mais altos indicam capacidade de andar mais debilitada); e função hepática e renal adequada foram elegíveis para o estudo.

Duzentos e vinte e cinco pacientes foram randomizados 2:1 para receber patisiran (n=148) ou placebo (n=77), a cada três semanas, por 18 meses. A randomização foi realizada de acordo com o início precoce da doença (<50 anos), presença da mutação V30M e uso prévio de estabilizador de TTR. Os pacientes apresentaram características semelhantes na linha de base.

O desfecho primário, mudança média na linha de base do mNIS+7 (varia de 0 a 304, com maiores escores indicando maior comprometimento), foi de -6,0±1,7 no grupo patisiran, comparado a 28,0±2,6 no grupo placebo (diferença média dos quadrados mínimos de -34,0 pontos; IC 95% -39,9;-28,1, p<0,001). Mais da metade (56%) dos pacientes que receberam o medicamento tiveram melhoras no escore mNIS+7 enquanto que apenas 4% do grupo placebo tiveram alguma melhora.

A qualidade de vida, avaliada pelo questionário *Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy* (maiores escores indicam pior qualidade de vida), apresentou melhoras no grupo patisiran. Ao final do estudo, 51% dos pacientes que receberam patisiran melhoraram o escore de qualidade de vida em comparação com 10% dos que receberam placebo.

Em relação à segurança, 97% dos pacientes reportaram eventos adversos, que foram considerados com gravidade de leve a moderada. A frequência e gravidade foi semelhante nos dois grupos. Os eventos mais comuns foram diarreia, edema periférico, queda, náuseas, constipação, infecção do trato urinário, fadiga, tosse e dor de cabeça. Sete pacientes (5%) do grupo patisiran e seis (8%) do grupo placebo vieram a óbito. As causas da morte foram de natureza cardiovascular e esperadas em pacientes com a doença.

No cenário mundial, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹⁰ recomendou o patisiran, apenas se a empresa fornecer um acordo comercial. Apesar das evidências demonstrarem que o medicamento reduz a incapacidade e que melhora a qualidade de vida, foi considerado não custo-efetivo.

O *Scottish Medicine Consortium* (SMC)¹¹ recomendou para pacientes adultos com polineuropatia estágio 1 ou 2, sendo que o medicamento foi associado a melhorias significativas.

No Canadá, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)¹² recomendou o reembolso do patisiran somente em algumas condições: diagnóstico genético confirmado, pacientes sintomáticos no estágio precoce da neuropatia, sem sintomas de insuficiência cardíaca e que não tenham passado por transplante hepático. Além disso, há recomendação de redução do preço.

O estudo de Adams e colaboradores⁹ apresenta algumas limitações metodológicas: não foi relatado como foi realizada a randomização nem a alocação; os avaliadores não estavam cegados para a alocação; houve descontinuação considerável de pacientes no grupo placebo (28%); nem todos os pacientes tiveram a avaliação dos desfechos secundários; o financiador participou de todos as etapas do estudo, inclusive a análise dos dados.

Impacto orçamentário

O medicamento patisiran não possui registro na Anvisa¹³ e, consequentemente, não há preço regulamentado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da autarquia reguladora¹⁴ e bula vigente no Brasil. Para estimar o custo do tratamento com patisiran foi realizada uma busca por preços internacionais e a posologia indicada na bula da EMA¹⁵.

A busca internacional de preços foi realizada em sites oficiais dos países que compõem a cesta de países utilizados como referência pela CMED (Estados Unidos, Canadá, França, Portugal, Espanha, Austrália, Grécia, Nova Zelândia e Itália), conforme Comunicado CMED nº 9 de 24 de outubro de 2014¹⁶, e em outros países onde havia preço disponível com o intuito de ampliar a busca e trazer o maior número de informações de preço possível.

A busca internacional detectou precificação do medicamento apenas nos Estados Unidos da América¹⁷, no Reino Unido¹⁸ e na Dinamarca¹⁹. Após conversão das moedas pela taxa média do câmbio divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de sessenta dias úteis anteriores a data da pesquisa de preços, que ocorreu em 06 de novembro de 2019²⁰, o preço unitário do medicamento foi de: R\$29.017,29, R\$35.267,77 e R\$41.594,42, respectivamente, por cada frasco de 5 mL e 2mg/mL. A cotação calculada para conversão das moedas estrangeiras foi de: Estados Unidos da América (cotação 1 US\$= R\$4,0926); Reino Unido (cotação 1 £= R\$ 5,1047); e Dinamarca (cotação 1 DKK= R\$0,6058). Para essa avaliação de impacto orçamentário (AIO) foi utilizado o preço intermediário praticado pelo Reino Unido (R\$35.267,77 por frasco).

Segundo a bula da EMA, a dose recomendada de patisiran é de 300 microgramas por kg de peso corporal do paciente, administrados por perfusão intravenosa (IV), uma vez a cada três semanas¹⁵. São necessárias, portanto, 17,33 infusões ao ano. Cada frasco de medicamento é suficiente para tratar 33,33kg de peso corporal do paciente. Assim, pacientes adultos com até 66,66kg de peso corporal necessitam de 2 frascos de medicamento por infusão a um custo anual estimado em **R\$1.222.616,03** e, pacientes adultos acima de 66,66kg de peso corporal necessitam de 3 frascos de medicamento por infusão a um custo anual estimado em **R\$1.833.924,04**.

Como já mencionado anteriormente, no Brasil, a prevalência de polineuropatia amiloidótica familiar ainda é desconhecida, mas estima-se que existam mais de cinco mil casos³. Utilizando a estimativa de cinco mil casos no país, caso todas acionem a justiça para adquirir o medicamento, o impacto orçamentário pode ser superior a R\$7 bilhões ao ano, considerando que metade dos indivíduos tenha peso corporal inferior a 66,66kg e a outra metade acima de 66,66kg. Porém, essa estimativa pode estar superestimada.

Outra limitação na estimativa da população elegível ao tratamento com patisiran é que já há atualmente um tratamento medicamentoso disponível no Sistema Único de Saúde, o tafamidis meglumina. Com isso, espera-se que grande parte dos indivíduos com polineuropatia amiloidótica familiar obtenham resposta com o tafamidis e não precisem de outro tratamento medicamentoso, sendo difícil estimar qual seria a taxa de falha ou contraindicação ao tafamidis que geraria uma população desassistida pelo SUS.

Além dos custos com medicamento patisiran no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar, a bula da EMA também indica outros medicamentos antes de cada infusão: corticosteroide intravenoso (10mg de dexametasona ou equivalente); paracetamol por via oral (500mg); bloqueador H1 intravenoso (50mg de difenidramina ou equivalente); e bloqueador H2 intravenoso (50 mg de ranitidina ou equivalente)¹⁵. Esses medicamentos, somados ao custo do procedimento de infusão a cada três semanas, encarecem ainda mais o tratamento com o patisiran.

É importante ressaltar que os cálculos realizados apresentam algumas limitações, conforme demonstrado abaixo:

- Não foi possível estimar a população elegível ao tratamento com patisiran no Brasil;
- A utilização do preço praticado em outros países pode não representar o real valor a ser praticado no Brasil;
- Não foram considerados nos cálculos os custos adicionais além da aquisição do medicamento, como outros medicamentos, acompanhamento médico, teste para diagnóstico da doença, infusão, exames clínicos e laboratoriais, tratamento de eventos adversos, custos associados à progressão da doença, dentre outros.

IV. DA DISPONIBILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES NA INTERNET

Importa ressaltar que as demandas, as consultas públicas e deliberações de matérias submetidas à apreciação da Conitec, bem como os relatórios técnicos e as decisões sobre incorporação de tecnologias ao SUS, podem ser acompanhados por meio de acesso ao endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>

V. CONCLUSÕES

Com base no apresentado nos itens anteriores, conclui-se:

1. o presente documento não representa, nesse momento, o posicionamento oficial da Conitec, vez que não há demanda para análise de incorporação, ao SUS, do referido fármaco, protocolada nessa Comissão, consoante determinação da Lei nº 8.080/1990 e do Decreto nº 7.646/2011;
2. a doença possui tratamento no SUS, definido pelo respectivo PCDT;
3. o medicamento atualmente não possui registro sanitário na Anvisa, e consequentemente, não possui preço permitido pela CMED;
4. a evidência encontrada disponível é apenas um ensaio clínico randomizado que comparou o medicamento com placebo;
5. o estudo apresentou algumas limitações metodológicas, mencionadas acima, que rebaixam a qualidade da evidência;
6. o custo anual de tratamento pode ser superior a R\$1,8 milhões por paciente;
7. o fornecimento desse medicamento para todos os pacientes elegíveis no Brasil tem elevado potencial de impacto orçamentário.

VI. REFERÊNCIAS

1. Conforme estabelece o parágrafo único, do art. 11, da Portaria GM/MS nº 2.009, de 13/09/2012, a Secretaria-Executiva da Conitec é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).
2. Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, Freitas MRG, Junior MCF, Gondim FAA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy Consenso Brasileiro para o diagnóstico, manejo e tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada à Transtirretina. Arq Neuropsiquiatr. 2018; 76, 609–621.
3. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hoops M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle and Nerve. 2018; 57, 829–837.
4. Sekijima, Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: Clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2015; 86, 1036–1043.
5. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. Neuroepidemiology. 2018; 51:177–182 (2018).
6. Brasil. Portaria nº 22 de 2 de outubro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Brasília: Diário Oficial da União.
7. FDA. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Onpattro (patisiran). Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210922Orig1s000TOC.cfm. Acessado em 11 de outubro de 2019.
8. EMA. European Medicines Agency. Onpattro. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro>. Acessado em 11 de outubro de 2019
9. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. The New England Journal of Medicine. 2018; 379: 11-21.
10. NICE. National Institute for Health and Excellence. Evaluation consultation document Patisiran for treating hereditary transthyretin- related amyloidosis. (2019). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/chapter/1-Recommendations>. Acessado em 14 de outubro de 2019.

11. SMC. Scottish Medicines Consortium. Patisiran 2mg / mL concentrate for solution for infusion (Onpattro®). (2019). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/patisiran-onpattro-fullsubmission-smc2157/>. Acesso em 14 de outubro de 2019.
12. CADTH. Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Patisiran (Onpattro). 2019. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598%20Onpattro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20July%2029%2C%202019%20for%20posting.pdf>. Acesso em 14 de outubro de 2019.
13. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta de Registros. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 05 de novembro de 2019.
14. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Acesso em: 05 de novembro de 2019.
15. EMA. European Medicines Agency. Onpattro. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_pt.pdf. Acesso em: 05 de novembro de 2019.
16. BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Comunicado nº 09 de 24 de Outubro de 2014. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/411502/Comunicado%2B9_2014%2Bfontes%2Binternacionais.pdf/15417831-8cfe-4a58-a913-4124a785f16c. Acesso em: 05 de novembro de 2019.
17. EUA. U.S. Department of Veterans Affairs. National Acquisition Center (CCST). Disponível em: <http://www.va.gov/nac/Pharma/List>. Acesso em: 05 de novembro de 2019.
18. REINO UNIDO. Disponível em: <http://medicinedict.com/>. Acesso em: 05 de novembro de 2019.
19. DINAMARCA. Danish Medicines Agency. Disponível em: <https://www.medicinpriser.dk/default.aspx>. Acesso em: 05 de novembro de 2019.
20. BRASIL. Banco Central do Brasil (BCB). Disponível em: <http://www.bcb.gov.br>. Acesso em: 06 de novembro de 2019.

EDISON VIEIRA DE MELO JUNIOR

Coordenador

CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO

Diretora Substituta

DGITIS/SCTIE/ MS



Documento assinado eletronicamente por **Clementina Corah Lucas Prado, Diretor(a) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Substituto(a)**, em 12/11/2019, às 19:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Edison Vieira de Melo Junior, Coordenador(a) de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde**, em 12/11/2019, às 19:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0012185641** e o código CRC **D25A975B**.

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde - CMATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE
GABINETE DA CONSULTORIA JURÍDICA

ESPLANADA DOS MINISTÉRIOS, BLOCO G, EDIFÍCIO SEDE, 6º ANDAR, BRASÍLIA/DF, CEP 70058-900

DESPACHO n. 00520/2020/CONJUR-MS/CGU/AGU

NUP: 25000.120389/2019-58

INTERESSADOS: SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS/SCTIE/MS E OUTROS

ASSUNTOS: Manifestação jurídica referencial construída sobre o fornecimento do medicamento PATIRISAN (ONPATTRO)

1. Aprovo o PARECER REFERENCIAL n. 00010/2020/CONJUR-MS/CGU/AGU, adotando seus fundamentos e conclusão.
2. De acordo com o previsto na Orientação Normativa n. 55/2014 da Advocacia-Geral da União, cumpre-me observar que por se tratar de **manifestação jurídica referencial** está dispensada a análise individualizada dos casos que guardem relação inequívoca e direta com a interpretação estabelecida.
3. Nestes termos, ao Apoio Administrativo desta Consultoria Jurídica, para que:
 - **a)** junte ao presente NUP, no Sistema SAPIENS, a NOTA TÉCNICA Nº 2788/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS (SEI nº 10059303) e a NOTA TÉCNICA Nº 32/2019-CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS (SEI nº 0012185641);
 - **b)** abra tarefa, no Sistema SAPIENS, à Procuradoria-Geral da União (PGU/AGU) para ciência e análise quanto à possibilidade de inclusão no repositório do SAPIENS como subsídio de defesa da União, diante da gravidade do quadro apresentado;
 - **c)** abra tarefa, via Sistema SAPIENS, à Consultoria-Geral da União (CGU/AGU) e à Secretaria-Geral de Contencioso (SGCT), para ciência;
 - **d)** abrir tarefa às Procuradorias Regionais da União na 1ª, 2ª, 3ª, 4ª e 5ª Regiões e às Procuradorias da União nos Estados (PU/AP, PU/AC, PU/RR, PU/RO, PU/PA, PU/AM, PU/TO, PU/AL, PU/GO, PU/MT, PU/MS, PU/MG, PU/PR, PU/SC, PU/MA, PU/PI, PU/CE, PU/SE, PU/RN, PU/PB, PU/BA, e PU/AL, às quais requer-se dêem ciência às Procuradorias Seccionais;
 - **e)** junte as manifestações no sistema SEI e encaminhe os autos à SE/MS, à SCTIE/MS, à SAES/MS, à SAPS/MS, à SVS/MS e ao FNS/SE/MS, para ciência do presente Parecer Referencial e consequente aplicação imediata;
 - **f)** após a adoção das medidas acima, abrir tarefa via Sapiens à Chefe de Gabinete da CONJUR/MS que adotará as medidas necessárias a incluir o parecer no *site* da CONJUR/MS e da AGU.

Brasília, 09 de março de 2020.

CIRO CARVALHO MIRANDA
Advogado da União
Consultor Jurídico junto ao Ministério da Saúde

Atenção, a consulta ao processo eletrônico está disponível em <http://sapiens.agu.gov.br> mediante o fornecimento do Número Único de Protocolo (NUP) 25000120389201958 e da chave de acesso 716d362c

Documento assinado eletronicamente por CIRO CARVALHO MIRANDA, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 381105434 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): CIRO CARVALHO MIRANDA. Data e Hora: 09-03-2020 13:46. Número de Série: 22394. Emissor: Autoridade Certificadora da Presidência da República v5.