



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE
DIVISÃO DE SUBSÍDIOS TÉCNICO E JURÍDICO EM MATÉRIA DE SAÚDE

PARECER REFERENCIAL n. 00009/2019/CONJUR-MS/CGU/AGU

NUP: 00737.013511/2016-52

INTERESSADOS: COORDENAÇÃO GERAL DE ACOMPANHAMENTO JURIDICO

ASSUNTOS: ATIVIDADE MEIO

EMENTA: DIREITO CONSTITUCIONAL. DIREITOS SOCIAIS. DIREITO À SAÚDE. FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO PELO SUS. FORNECIMENTO DE BETA-AGALSIDADE (FABRAZYME®). MEDICAMENTO COM REGISTRO NA ANVISA. NÃO INCORPORADO PELO SUS. RECURSO ESPECIAL Nº 1.657.156-RJ. JULGAMENTO PELO RITO DOS RECURSOS REPETITIVOS. REQUISITOS E LIMITES PARA A OBRIGAÇÃO DO PODER PÚBLICO DE FORNECER MEDICAMENTOS NÃO INCORPORADOS. PARECER REFERENCIAL.

1. RELATÓRIO

1. Trata-se de manifestação jurídica referencial construída em razão da elevada demanda judicial pelo medicamento **BETA-AGALSIDADE (FABRAZYME®)**, 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 breve relatório.

2. FUNDAMENTAÇÃO

2.1 Judicialização em matéria de saúde: um breve esboço

3. A apresentação antecedente de contornos gerais sobre a judicialização da saúde é medida salutar para a compreensão e contextualização dos problemas concretos vivenciados por juristas, aplicadores do direito e gestores públicos.

4. Nesse sentido, manifestei-me por ocasião da construção de manifestação jurídica referencial a propósito do ressarcimento interfederativo em demandas de saúde (Parecer Referencial 00030/2018/CONJUR-MS/CGU/AGU), dando notícia sobre os custos da judicialização dessa política pública e algumas de suas especificidades, nos termos seguintes:

Dados do Conselho Nacional de Justiça revelam que, no ano de 2016, tramitaram mais de **1 milhão e 300 mil ações** com o tema saúde no Judiciário Brasileiro. Em custos financeiros, houve um salto avassalador. Se analisarmos os dados do Ministério da Saúde dos últimos anos, é possível constatar que somente entre 2010 e 2017 a União gastou cerca de **5 bilhões de reais** para o atendimento de determinações judiciais, um crescimento que se aproxima de 1000% no período.

Se pudéssemos traçar uma linha do tempo, como observadores do orçamento público federal, perceberíamos que, em **2008**, os gastos da União com o atendimento das demandas judiciais em saúde estavam na casa dos 70 milhões de reais, saltando para pouco mais de 400 milhões em **2013** e superando a marca de 1 bilhão de reais em **2015** (ainda na esteira de dados apresentados pelo próprio Ministério da Saúde), a evidenciar a complexidade do arranjo financeiro - orçamentário que precisou ser feito, em pouco tempo, pelos gestores das verbas públicas federais destinadas à saúde da população.

(...)

No entanto, esses dados parecem estar **subestimados** pois, segundo relatório de auditoria do Tribunal de Contas da União, que será comentado mais adiante, os valores planejados são referentes ao cumprimento de decisões judiciais quando foi necessária a aquisição de medicamentos e insumos, e só.

Portanto, 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 e que devem

ser objeto de sistematização, contabilização e acompanhamento adequados.

5. Nesse prisma, a CDJU/DGLIS/DLOG/SE/MS, a pedido desta Consultoria Jurídica, elaborou uma atualização dos gastos globais do Ministério da Saúde nos últimos dez anos com decisões judiciais em demandas de saúde, no qual verifica-se 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 Federal com tais demandas. O gráfico abaixo mostra a evolução dos gastos supramencionados ao longo dos anos. Veja-se:



6. Sobre o medicamento em questão, dados da Coordenação de Compra por Determinação Judicial do Ministério da Saúde, dão conta que no ano de 2018 foi gasto pela União Federal o montante de 50.273.966,06 (cinquenta milhões, duzentos e setenta e três mil, novecentos e sessenta e seis reais e seis centavos) somente com sua aquisição, em preço médio unitário de R\$9.419,12 (nove mil, quatrocentos e dezenove reais e doze centavos).

2.2 DO MEDICAMENTO BETA-AGALSIDADE (FABRAZYME®) E A DOENÇA DE FABRY

7. O Conselho Nacional de Justiça - CNJ, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS, demandou a elaboração de um Parecer Técnico-Científico sobre os medicamentos ALFAGALSIDADE e BETAGALSIDASE, ambos utilizados para o tratamento da doença de Fabry, documento este concluído e publicado em outubro de 2017 (anexo).

8. O referido Parecer, elaborado com base em dados científicos e da medicina baseada em evidências, tem o fito de subsidiar os magistrados de todo o país em ações judiciais na área de saúde, principalmente nas ações em que se pleiteia o fornecimento dos medicamentos ALFAGALSIDADE ou BETAGALSIDASE.

9. De acordo com o referido estudo, a doença de Fabry (DF), também conhecida como doença de Anderson-Fabry, é o segundo transtorno de armazenamento lisossômico mais prevalente após a doença de Gaucher.

10. Trata-se de um erro inato do metabolismo dos glicoesfingolipídeos, produzido por mutações do gene que codifica a enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL). A redução ou ausência da atividade dessa enzima leva ao acúmulo progressivo de glicoesfingolipídeos neutros com resíduos terminais α -galactosil (sobretudo sob a forma de globotriasilceramida ou GL-3) no plasma e nos lisossomos das células endoteliais de variados órgãos, principalmente pele, rins, coração, olhos e cérebro, com o resultante aparecimento da doença.

11. A doença de Fabry é crônica, progressiva e atinge vários órgãos e sistemas do organismo. As manifestações iniciais mais frequentes na doença de Fabry são geralmente dermatológicas, neurológicas e gastrointestinais. O tratamento se baseia principalmente na reposição da enzima deficiente (alfa-Gal A).

12. De acordo com o referido parecer científico, o tratamento se baseia principalmente na reposição da enzima deficiente (alfa-Gal A). Todos os homens tipicamente afetados (ou seja, com níveis muito baixos ou indetectáveis de alfa-Gal A) devem receber terapia de reposição enzimática (TRE) assim que o diagnóstico for feito, independente de manifestações clínicas presentes ou não. As mulheres e os homens afetados atipicamente (ou seja, com níveis marginais de alfa-Gal A) devem receber TRE se

apresentarem manifestações clínicas (por exemplo, renal, neurológica, cardiovascular). Pacientes com DF e doença renal em estágio final também deverão receber reposição enzimática, pois isso pode reduzir as complicações cardiovasculares e neurológicas da doença.

13. O Parecer Técnico-Científico elaborado pelo CNJ concluiu que, de acordo com o referido estudo, a qualidade das evidências foi classificada como muito baixa e a recomendação do medicamento foi considerada fraca contra a betagalsidase, apresentando as seguintes considerações finais:

A ocorrência rara da doença representa um desafio para a obtenção de dados de eficácia. A terapia de reposição enzimática à base de alfa-galactosidase é mais propensa a ter taxas mais altas de eventos clínicos em comparação a betagalsidase. A betagalsidase está associada a uma incidência significativamente menor de eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares do que pacientes que não foram submetidos a TRE, e a uma incidência significativamente menor de eventos cerebrovasculares do que alfa-galactosidase.

A partir destas evidências que foram consideradas como de muito baixa qualidade pode-se recomendar o uso de betagalsidase para postergar complicações de órgãos principais relacionados à DF, porém o grau da evidência é FRACO.

Quanto à preferência de uso entre a alfa-galactosidase e a betagalsidase, o balanço de riscos favorece a betagalsidase, comprovada numa revisão Cochrane¹⁸ que analisou mais de 15.000 doentes em uso de TRE.

O custo do tratamento no Brasil também favorece a betagalsidase (Fabrazyme- Genzyme) cerca de 63% inferior ao custo de tratamento com alfa-galactosidase (Replagal- Shire).

Finalmente o uso da betagalsidase ao invés da alfa-galactosidase pode trazer vantagens para o doente em terapia de reposição enzimática; benefício similar com menores taxas de eventos adversos graves e menor custo de tratamento.

14. Ante o exposto, o Parecer Técnico-Científico elaborado pelo CNJ concluiu que a qualidade limitada das evidências e os benefícios demonstrados é desfavorável à betagalsidase.

2.3 DAS CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE SOBRE O MEDICAMENTO BETAGALSIDASE (FABRAZYME®) E A DOENÇA DE FABRY

15. Consoante a Nota Técnica elaborada pela CGJUD em 11 de fevereiro de 2019, a doença de Fabry é enfermidade de armazenamento lisossômico rara, ligada ao cromossomo-X e causada pela deficiência parcial ou completa da enzima alfa-galactosidase-A.

16. A betagalsidase (Fabrazyme®) uma cópia da enzima humana alfa-galactosidase-A que ajuda a degradar globotriaosilceramida (GL-3) impedindo a sua acumulação nas células do organismo

17. É indicado no tratamento da doença de Fabry. Os efeitos secundários mais frequentes associados à betagalsidase são provocados mais pela perfusão do que pelo medicamento. Estas reações são, principalmente, febre e arrepios. Outros efeitos secundários muito comuns observados são dores de cabeça, parestesia (sensações anormais, tal como picadas), náusea (má disposição), vômitos, rubor e sensação de frio. Os efeitos secundários observados nas crianças são semelhantes aos observados nos pacientes adultos. Os pacientes tratados com a betagalsidase podem desenvolver anticorpos (proteínas desenvolvidas em resposta a betagalsidase, que podem afetar o tratamento).

18. Este medicamento não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, e não faz parte de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde – SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

19. Concernente ao registro, este possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, com indicação para a doença de FABRY.

20. A referida Nota Técnica informa que em uma extensa revisão sistemática os autores concluíram que apesar da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) trazer benefícios nos pacientes sintomáticos, o grau exato do ganho em saúde é incerto devido a escassez de estudos comparativos, de informações sobre o grau de comprometimento dos pacientes antes do tratamento e de acompanhamento a longo prazo.

21. Elucida, ainda, que os estudos disponíveis na literatura apresentam grande heterogeneidade clínica e pequeno número de indivíduos avaliados, limitando o poder estatístico para avaliar os desfechos relevantes. Entretanto é válido lembrar que na avaliação de intervenções para doenças raras há dificuldade em obter-se evidências robusta, visto à escassez de pacientes e a heterogeneidade clínica que estes possam vir apresentar.

22. Outrossim, traz a informação de que o medicamento betagalsidase (Fabrazyme®) foi rejeitado para inclusão no Canadá. O órgão regulador de medicamentos no Canadá, Canadian Agency

for Drugs and Technologies in Health – CADTH, considera que o mesmo não apresenta relação de custo-efetivo adequada, bem como os ensaios clínicos randomizados não demonstram melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes.

23. Consta, ainda que betagalsidase (Fabrazyme®) não foi aprovado pelo Food and Drug Administration – FDA, órgão regulador de medicamentos nos Estados Unidos devido a regras específicas de proteção mercadológica para medicamentos que tratam doenças raras.

24. **Nesse diapasão, vale destacar, o que será pormenorizado mais adiante, que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS - CONITEC deliberou por recomendar a não incorporação da betagalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry, decisão esta publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 76, de 14/12/2018.**

2.4 DA INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS PELO SUS: BREVE ANÁLISE.

25. 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.”

26. 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.

27. 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.**

28. 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).

29. 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.

30. **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.**

31. 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.

Art. 16. A Secretaria-Executiva da CONITEC verificará previamente a conformidade da

documentação e das amostras apresentadas.

§ 1o Identificada a ausência de conformidade da documentação e das amostras apresentadas, a Secretaria-Executiva remeterá o processo para avaliação do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, com indicação da formalidade descumprida pelo requerente.

§ 2o Para os fins do disposto no § 1o, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde poderá:

I - acolher a manifestação técnica da Secretaria-Executiva a respeito da inconformidade do requerimento e indeferir o seu processamento, sem avaliação do mérito; ou

II - não acolher a manifestação técnica da Secretaria-Executiva a respeito da inconformidade do requerimento e determinar o processamento do pedido com a consequente distribuição da matéria a um membro do Plenário.

§ 3o Na hipótese do inciso I do § 2o, a Secretaria-Executiva notificará o requerente e procederá ao arquivamento do requerimento, sem prejuízo da possibilidade de apresentação pelo requerente de novo requerimento com observância do disposto no art. 15.

§ 4o Da decisão de que trata o inciso I do § 2o caberá recurso ao Ministro de Estado da Saúde, sem efeito suspensivo, no prazo de dez dias, contados a partir da ciência ou divulgação oficial da decisão.

32. **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 indício 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.**

33. Importante salientar que a observância a tantos critérios e requisitos tem sua razão de ser. É que, ao tempo em 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.

34. **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..

35. 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.

36. **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?**

37. As duas primeiras questões são respondidas pela avaliação da tecnologia em saúde, conforme critérios propostos pela medicina baseada em evidências. As 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.

38. Assim, a decisão de não incorporação do fármaco em questão levou em conta todos os aspectos supracitados.

3. A DECISÃO DA CONITEC PELA NÃO INCORPORAÇÃO DA BETA-AGALSIDADE (FABRAZYME®) AO SUS.

39. De acordo com o relatório da CONITEC que decidiu recomendar a não incorporação da betagalsidade (FABRAZYME®) ao SUS, faz-se necessário destacar alguns pontos sobre as conclusões que levaram à não incorporação do fármaco.

40. De acordo com o documento, embora possa trazer benefícios aos pacientes, não há comprovação do exato grau do ganho em saúde, bem como da real eficácia do medicamento ao

combate da doença.

41. Além disso, "muitas incertezas persistem em relação à TRE na DF, em especial qual seria a verdadeira extensão dos benefícios dessa, por quanto tempo esses persistiriam, que subgrupos de indivíduos poderiam se beneficiar (mais) deste tratamento e qual o momento ideal do seu uso." Em adição, há a informação do caráter multissistêmico da doença de Fabry, o que faz com que frequentemente exista simultaneamente comprometimento de órgãos diferentes em estágios diversos num só paciente.

42. A Comissão da CONITEC entendeu, pela análise da melhor evidência disponível, o seguinte:

[...]ainda há bastante incerteza em relação aos benefícios trazidos pelos medicamentos na mudança da história natural da doença e aos critérios que seriam utilizados para indicar o tratamento, ou incluir indivíduos diagnosticados em tratamento para que possam usufruir do maior benefício da reposição enzimática, tais como, a melhor idade para início, o estágio da doença e as doses eficazes das enzimas (de ambas as formas) que seriam utilizadas. Da mesma forma há incerteza quanto a possíveis critérios de exclusão ao tratamento que poderiam ser utilizados, em um contexto de alta magnitude de impacto orçamentário associado à oferta de tratamento com essas enzimas. Apontou-se ainda que há também incertezas quanto à intercambialidade entre as formas alfa e beta da enzima. Essa matéria será disponibilizada para consulta pública com recomendação inicial de não incorporação.

43. Desse modo, pode-se afirmar que a não incorporação do fármaco se deu em razão de que os estudos existentes não são capazes de atestar sua eficácia e segurança, bem como diante da incerteza de benefício relevante para o paciente: sobrevida global e qualidade de vida considerando, ainda, um contexto de alta magnitude de impacto orçamentário associado à oferta de tratamento com essas enzimas.

3.1 DOS REQUISITOS PARA FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO NÃO INCORPORADO AO SUS.

44. O REsp nº 1657156/RJ trouxe requisitos cumulativos que devem ser observados pelo Judiciário na análise de pedidos de medicamentos não incorporados ao SUS. Ao que parece, nesse julgamento, o Tribunal consolidou e compilou entendimentos que já eram predominantes no Judiciário, conferindo-lhes a eficácia do art. 1.036 do CPC, dentre as quais se destaca o efeito do art. 927, III, do mesmo código:

Art. 927. Os juízes e os tribunais observarão:

(...)

III - os acórdãos em incidente de assunção de competência ou de resolução de demandas repetitivas e em julgamento de recursos extraordinário e especial repetitivos;

45. Sobre o tema, Leonardo Carneiro da Cunha assim conclui:

O julgamento de casos repetitivos fixa a tese jurídica a ser aplicada em casos futuros semelhantes (art. 985, II, e 1.040, I, do CPC). Forma-se, assim, um precedente obrigatório.

Se algum juízo não aplicar a tese jurídica a dotada, caberá reclamação para o tribunal competente (art. 988, IV, do CPC). É possível, por outro lado, que o juiz aplique, equivocadamente, a tese firmada a caso distinto, que não permita sua aplicação. Nessa hipótese, também cabe a reclamação, a fim de afastar a aplicação indevida da tese jurídica (...).

Após firmada a tese jurídica, se for proposta alguma demanda cujo fundamento a contrarie, o juiz julgará liminarmente improcedente o pedido independentemente de citação do réu, desde que não haja a necessidade de produção de provas a respeito dos fatos alegados pelo autor (art. 332, II e III, do CPC). (...). Não há ofensa ao contraditório nessa hipótese, pois o julgamento é de improcedência e beneficia o réu." (A Fazenda Pública em Juízo - 15. ed., atual e ampliada, páginas 251 e 252).

46. Portanto, considerando a modulação dos efeitos, conforme será visto mais abaixo, o precedente terá caráter vinculante para os processos distribuídos após a conclusão do julgamento.

47. No início do acórdão, o STJ, seguindo a jurisprudência dominante, já estabelece que a efetivação de direitos fundamentais pelo Judiciário não viola a separação de Poderes:

"É preciso destacar que uma das tarefas primordiais do Poder Judiciário é atuar no sentido de efetivar os direitos fundamentais, mormente aqueles que se encontram assegurados na Constituição Federal. Assim, nos termos da jurisprudência do Supremo Tribunal Federal e desta Corte Superior de Justiça, não há que se falar em violação ao princípio da separação dos poderes, quando o Poder Judiciário intervém no intuito de garantir a implementação de políticas públicas, notadamente, como no caso em análise, em que se busca a tutela do direito à saúde.

Nesse sentido:

PROCESSUAL CIVIL E ADMINISTRATIVO. DIREITO À SAÚDE. PRINCÍPIO DA COLEGIALIDADE.

AUSÊNCIA DE VIOLAÇÃO. MEDICAMENTO NÃO CREDENCIADO PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS). FORNECIMENTO. POSSIBILIDADE. NECESSIDADE DO FÁRMACO. COMPROVAÇÃO. SÚMULA 7 DO STJ. INCIDÊNCIA. OFENSA AO PRINCÍPIO DA SEPARAÇÃO DOS PODERES. INEXISTÊNCIA. [...] 6. A intervenção do Judiciário na implementação de políticas públicas, notadamente para garantir a prestação de direitos sociais, como a saúde, não viola o princípio da separação de poderes. 7. Agravo interno a que se nega provimento (AgInt no REsp 1.553.112/CE, Rel. Ministro Gurgel de Faria, Primeira Turma, DJe 10/3/2017).

ADMINISTRATIVO. CONTROLE JUDICIAL DE POLÍTICAS PÚBLICAS. POSSIBILIDADE EM CASOS EXCEPCIONAIS - DIREITO À SAÚDE. FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS. MANIFESTA NECESSIDADE. OBRIGAÇÃO SOLIDÁRIA DE TODOS OS ENTES DO PODER PÚBLICO. NÃO OPORTUNIDADE DA RESERVA DO POSSÍVEL AO MÍNIMO EXISTENCIAL. POSSIBILIDADE. FIXAÇÃO. MULTA DIÁRIA. DESCUMPRIMENTO DE DETERMINAÇÃO JUDICIAL. [...] 2. Não podem os direitos sociais ficar condicionados à boa vontade do Administrador, sendo de suma importância que o Judiciário atue como órgão controlador da atividade administrativa. Seria distorção pensar que o princípio da separação dos poderes, originalmente concebido com o escopo de garantia dos direitos fundamentais, pudesse ser utilizado justamente como óbice à realização dos direitos sociais, igualmente relevantes. [...] 7. Recurso Especial não provido (REsp 1.488.639/SE, Rel. Ministro Herman Benjamin, Segunda Turma, DJe 16/12/2014).

ADMINISTRATIVO - CONTROLE JUDICIAL DE POLÍTICAS PÚBLICAS - POSSIBILIDADE EM CASOS EXCEPCIONAIS - DIREITO À SAÚDE - FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS - MANIFESTA NECESSIDADE - OBRIGAÇÃO DO PODER PÚBLICO - AUSÊNCIA DE VIOLAÇÃO DO PRINCÍPIO DA SEPARAÇÃO DOS PODERES - NÃO OPORTUNIDADE DA RESERVA DO POSSÍVEL AO MÍNIMO EXISTENCIAL.

1. Não podem os direitos sociais ficar condicionados à boa vontade do Administrador, sendo de fundamental importância que o Judiciário atue como órgão controlador da atividade administrativa. Seria uma distorção pensar que o princípio da separação dos poderes, originalmente concebido com o escopo de garantia dos direitos fundamentais, pudesse ser utilizado justamente como óbice à realização dos direitos sociais, igualmente fundamentais.

2. Tratando-se de direito fundamental, incluso no conceito de mínimo existencial, inexistirá empecilho jurídico para que o Judiciário estabeleça a inclusão de determinada política pública nos planos orçamentários do ente político, mormente quando não houver comprovação objetiva da incapacidade econômico-financeira da pessoa estatal. [...] Agravo regimental improvido (AgRg no REsp 1.136.549/RS, Rel. Ministro Humberto Martins, Segunda Turma, DJe 21/6/2010).

PROCESSUAL CIVIL. ADMINISTRATIVO. RECURSO ORDINÁRIO EM MANDADO DE SEGURANÇA. DIREITO LÍQUIDO E CERTO. FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS. HEPATITE C. PROTEÇÃO CONSTITUCIONAL À SAÚDE, À VIDA E À DIGNIDADE DA PESSOA HUMANA. LAUDO EMITIDO POR MÉDICO NÃO CREDENCIADO PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS). EXAMES REALIZADOS EM HOSPITAL ESTADUAL. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

1. A ordem constitucional vigente, em seu art. 196, consagra o direito à saúde como dever do Estado, que deverá, por meio de políticas sociais e econômicas, propiciar aos necessitados não "qualquer tratamento", mas o tratamento mais adequado e eficaz, capaz de ofertar ao enfermo maior dignidade e menor sofrimento.

2. Sobreleva notar, ainda, que hoje é patente a idéia de que a Constituição não é ornamental, não se resume a um museu de princípios, não é meramente um ideário; reclama efetividade real de suas normas. Destarte, na aplicação das normas constitucionais, a exegese deve partir dos princípios fundamentais, para os princípios setoriais. E, sob esse ângulo, merece destaque o princípio fundante da República que destina especial proteção a dignidade da pessoa humana.

3. Sobre o tema não dissente o Egrégio Supremo Tribunal Federal, consoante se colhe da recente decisão, proferida em sede de Agravo Regimental na Suspensão de Segurança 175/CE, Relator Ministro Gilmar Mendes, julgado em 17.3.2010, cujos fundamentos se revelam perfeitamente aplicáveis ao caso sub examine, conforme noticiado no Informativo 579 do STF, 15 a 19 de março de 2010, in verbis: "Fornecimento de Medicamentos e Responsabilidade Solidária dos Entes em Matéria de Saúde - [...] Fornecimento de Medicamentos e Responsabilidade Solidária dos Entes em Matéria de Saúde - [...] Relativamente à possibilidade de intervenção do Poder Judiciário, reportou-se à decisão proferida na ADPF 45 MC/DF (DJU de 29.4.2004), acerca da legitimidade constitucional do controle e da intervenção do Poder Judiciário em tema de implementação de políticas públicas, quando configurada hipótese de injustificável inércia estatal ou de abusividade governamental. F, art. 23, II), a Lei federal 8.080/90 (art. 7º, XI) e a jurisprudência do Supremo. [...]"

8. Recurso Ordinário provido, para conceder a segurança pleiteada na inicial, prejudicado o pedido de efeito suspensivo ao presente recurso (fls. 261/262), em razão do julgamento do mérito recursal e respectivo provimento (RMS 24.197/PR, Rel. Ministro Luiz Fux, Primeira Turma, DJe 24/8/2010).

ADMINISTRATIVO E PROCESSO CIVIL - AÇÃO CIVIL PÚBLICA - OBRAS DE RECUPERAÇÃO EM PROL DO MEIO AMBIENTE - ATO ADMINISTRATIVO DISCRICIONÁRIO.

1. Na atualidade, a Administração pública está submetida ao império da lei, inclusive quanto à conveniência e oportunidade do ato administrativo.

2. Comprovado tecnicamente ser imprescindível, para o meio ambiente, a realização de obras de recuperação do solo, tem o Ministério Público legitimidade para exigí-la.

3. O Poder Judiciário não mais se limita a examinar os aspectos extrínsecos da administração, pois pode analisar, ainda, as razões de conveniência e oportunidade, uma vez que essas razões devem observar critérios de moralidade e razoabilidade.
4. Outorga de tutela específica para que a Administração destine do orçamento verba própria para cumpri-la.
5. Recurso especial provido (REsp 429.570/GO, Rel. Ministra Eliana Calmon, Segunda Turma, DJ 22/3/2004, p. 277)."

48. Entretanto, e isso parece ter ficado claro no acórdão, essa intervenção não se justifica em todo e qualquer caso, daí a necessidade de se estabelecerem critérios e condições para que o Judiciário possa fazê-lo, especialmente nos casos como o dos autos, em que não há incorporação do medicamento ao SUS, cujo fornecimento deve ser medida excepcional.

49. Superada essa etapa, o Tribunal mencionou que a jurisprudência consolidada é no sentido da possibilidade de fornecer medicamentos **não incorporados ao SUS**, desde que presentes certos requisitos. Embora esse ponto não tenha sido devidamente desenvolvido na decisão, é possível encontrar, em outros acórdãos, o seguinte fundamento:

PROCESSUAL CIVIL E ADMINISTRATIVO. FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS. RESPONSABILIDADE SOLIDÁRIA DOS ENTES FEDERATIVOS. NECESSIDADE E EFICÁCIA DO PRODUTO. REEXAME DE PROVAS. IMPOSSIBILIDADE. SÚMULA 7 DO STJ.

1. Nos termos do art. 255, § 4º, do Regimento Interno do Superior Tribunal de Justiça e da Súmula 568 desta Corte, é franqueado ao relator a possibilidade de dar ou negar provimento ao recurso quando houver entendimento dominante acerca do tema, estando o princípio da colegialidade preservado ante a possibilidade de submissão da decisão singular ao controle recursal dos órgãos colegiados. Precedentes.

2. O Estado - as três esferas de Governo - tem o dever de assegurar a todos os cidadãos, indistintamente, os direitos à dignidade humana, à vida e à saúde, conforme inteligência dos artigos 1º, 5º, caput, 6º, 196 e 198, I, da Constituição da República.

3. Trata-se de obrigação solidária decorrente da própria Constituição Federal, razão pela qual a divisão de atribuições feita pela Lei n. 8.080/1990, que constituiu o Sistema Único de Saúde - SUS, não afasta a responsabilidade do ora demandado de fornecer medicamentos e/ou tratamentos médicos a quem deles necessite.

4. Segundo a jurisprudência desta Corte de Justiça, o fato de o medicamento não integrar a lista básica do SUS, por si só, não tem o condão de eximir o União do dever imposto pela ordem constitucional, porquanto não se pode admitir que regras burocráticas, previstas em portarias ou normas de inferior hierarquia, prevaleçam sobre direitos fundamentais como a vida e a saúde.

5. Hipótese em que o Tribunal de origem, soberano na análise das circunstâncias fáticas da causa, evidenciou a necessidade da medicação prescrita, acentuando que "o tratamento médico ofertado pelo SUS não é o mais adequado para o tratamento da autora, conforme relatórios constantes dos autos".

6. A inversão do jugado, nos termos pretendidos, demandaria a análise da prescindibilidade do fármaco pleiteado ou da possibilidade de o SUS disponibilizar produto correspondente e eficaz para o tratamento da enfermidade da paciente, o que é inviável em sede de recurso especial, nos termos da Súmula 7 do STJ. 7. Agravo interno a que se nega provimento. (Grifou-se). (AgInt no REsp 1522409/RN, Relator o Ministro Gurgel Faria).

50. Porém, como dito acima, o fato de o medicamento não estar incorporado ao SUS torna seu fornecimento uma medida excepcional, que deverá seguir os seguintes requisitos: necessidade do medicamento, hipossuficiência do requerente e aprovação do medicamento na ANVISA.

3.2 DA NECESSIDADE DO MEDICAMENTO

51. O primeiro requisito referido pelo Tribunal foi o da necessidade do medicamento, que deve ser comprovada por laudo médico circunstanciado.

52. A necessidade deve ser analisada, primeiramente, sob o aspecto da imprescindibilidade, de modo que, sem o fármaco, o tratamento restaria comprometido.

53. Outro aspecto da necessidade refere-se à ineficácia dos fármacos fornecidos pelo SUS. É dizer: além de comprovada sua imprescindibilidade para o tratamento, deve-se comprovar ainda a ineficácia dos demais medicamentos fornecidos pelo SUS. Nos termos do voto-vista da Ministra Assusete Magalhães:

"Entendo, na linha da jurisprudência do STF, que se deve privilegiar o fornecimento de medicamentos da rede pública, sendo necessária a comprovação da ineficácia, para a moléstia do paciente, dos medicamentos oferecidos pelo SUS, para que se configure o dever estatal de fornecimento do fármaco sugerido.

54. Nessa linha, os seguintes precedentes do STF e do STJ:

"AGRAVO REGIMENTAL EM RECURSO EXTRAORDINÁRIO. DIREITO À SAÚDE. SOLIDARIEDADE

DOS ENTES FEDERATIVOS. TRATAMENTO NÃO PREVISTO PELO SUS. FORNECIMENTO PELO PODER PÚBLICO. PRECEDENTES.

A jurisprudência do Supremo Tribunal Federal é firme no sentido de que, apesar do caráter meramente programático atribuído ao art. 196 da Constituição Federal, o Estado não pode se eximir do dever de propiciar os meios necessários ao gozo do direito à saúde dos cidadãos.

O fornecimento gratuito de tratamentos e medicamentos necessários à saúde de pessoas hipossuficientes é obrigação solidária de todos os entes federativos, podendo ser pleiteado de qualquer deles, União, Estados, Distrito Federal ou Municípios (Tema 793).

O Supremo Tribunal Federal tem se orientado no sentido de ser possível ao Judiciário a determinação de fornecimento de medicamento não incluído na lista padronizada fornecida pelo SUS, desde que reste comprovação de que não haja nela opção de tratamento eficaz para a enfermidade. Precedentes.

Para dissentir da conclusão do Tribunal de origem quanto à comprovação da necessidade de tratamento não previsto pelo SUS faz-se necessário o reexame dos fatos e provas constantes dos autos, providência inviável neste momento processual (Súmula 279/STF). Ausência de argumentos capazes de infirmar a decisão agravada.

Agravo regimental a que se nega provimento" (STF, RE 831.385 AgR/RS, Rel. Ministro ROBERTO BARROSO, PRIMEIRA TURMA, Dje de 06/04/2015).

"PROCESSUAL CIVIL E ADMINISTRATIVO. FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS. SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS). RESPONSABILIDADE SOLIDÁRIA DOS ENTES FEDERATIVOS. FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO. AUSÊNCIA NA LISTA BÁSICA DO SUS. PREVALÊNCIA DA LEI N. 8.080/90. ACÓRDÃO RECORRIDO EM CONSONÂNCIA COM JURISPRUDÊNCIA DO STJ. SÚMULA N. 568 DO STJ. RECURSO ESPECIAL IMPROVIDO.

I - Na decisão agravada, negou-se provimento ao recurso especial por ser contrário ao entendimento dominante no Superior Tribunal de Justiça sobre a matéria, com aplicação do enunciado n. 568 da Súmula do STJ.

II - A jurisprudência do Superior Tribunal de Justiça, firmou-se no sentido de que 'o chamamento ao processo da União com base no art. 77, III, do CPC, nas demandas propostas contra os demais entes federativos responsáveis para o fornecimento de medicamentos ou prestação de serviços de saúde, não é impositivo, mostrando-se inadequado opor obstáculo inútil à garantia fundamental do cidadão à saúde. Precedentes do STJ.' (REsp1.203.244/SC, Rel. Ministro Herman Benjamin, Primeira Seção, julgado em 9/4/2014, Dje 17/6/2014).

III - Entende-se, ainda, que o fato de o medicamento não constar na lista básica do SUS não exige o estado de prestar ao cidadão o necessário atendimento em proteção ao direito à vida e à saúde previsto na Lei n. 8.080/1990, sobretudo na hipótese dos autos, em que o ente estatal não indicou outro medicamento que poderia substituir aquele receitado. Precedentes: AgRg no AREsp 817.892/RS, Rel. Min. Gurgel de Faria, Dje 12/5/2016; REsp 1.585.522/RO, Rel. Ministro Humberto Martins, Segunda Turma, julgado em 9/6/2016, Dje 17/6/2016.

IV - O Tribunal de origem concluiu que foi comprovada a necessidade do medicamento por meio de laudo médico. Alterar esse entendimento demandaria necessariamente o revolvimento do conjunto fático-probatório dos autos, o que é vedado na instância especial ante o óbice do enunciado n. 7 da Súmula do STJ.

V - Agravo interno improvido" (STJ, AgInt no REsp 1.611.955/PI, Rel. Ministro FRANCISCO FALCÃO, SEGUNDA TURMA, Dje de 26/05/2017).

(...)

55. O Conselho Nacional de Justiça promoveu duas Jornadas de Direito da Saúde, a fim de debater os problemas inerentes à judicialização do direito à saúde, apresentando enunciados sobre o tema. Vale destacar, acerca do entendimento expandido, o Enunciado 14 da I Jornada de Direito da Saúde, *in verbis*:

ENUNCIADO N.º 14 Não comprovada a inefetividade ou impropriedade dos medicamentos e tratamentos fornecidos pela rede pública de saúde, deve ser indeferido o pedido não constante das políticas públicas do Sistema Único de Saúde.

56. Portanto, só estará caracterizada a necessidade quando o medicamento, cumulativamente, for imprescindível para o tratamento e não existir, no SUS, alternativa igualmente eficaz.

57. Por sua vez, o laudo médico circunstanciado, de certa forma, serve para atestar a eficácia que seria atestada pelo protocolo clínico ou diretriz terapêutica se o medicamento fosse submetido à incorporação ao SUS. Nesse sentido é a Lei nº 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 agravo 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. (Incluído pela Lei nº 12.401, de 2011)

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

agravo à saúde de que trata o protocolo." (grifou-se)

"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)

§ 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. (Incluído pela Lei nº 12.401, de 2011)

§ 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente: (Incluído pela Lei nº 12.401, de 2011)

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; (Incluído pela Lei nº 12.401, de 2011)

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. (Incluído pela Lei nº 12.401, de 2011)" (grifou-se).

58. Assim, o julgador precisa ter um mínimo de segurança quanto à eficácia do tratamento, daí a necessidade do laudo médico circunstanciado.

59. No mais, o julgamento do STJ traz os requisitos formais que o laudo médico deve conter, seguindo-se o enunciado n. 15 da I Jornada de Direito da Saúde. São eles: (i) o medicamento indicado, com a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na falta, a Denominação Comum Internacional (DCI); (ii) o princípio ativo, seguido, quando for o caso, do nome de referência da substância; (iii) posologia (dosagem); (iv) modo de administração; (v) período de tratamento; (vi) e a justificativa técnica, caso a prescrição seja diversa da informada pelo fabricante.

60. Sobre esse ponto, no julgamento dos embargos de declaração ao REsp nº 1.657.156, o Tribunal esclareceu que o laudo médico, embora seja ônus do autor apresentá-lo, não vincula o juiz e deverá ser submetido ao contraditório. Ainda de acordo com essa mesma visão, cabe ao juiz, no caso concreto, analisar se estão presentes os requisitos para o deferimento do pedido, em atenção ao princípio do livre convencimento motivado. Veja-se:

"Diante de indagações e afirmações apresentadas nas razões dos aclaratórios, é preciso esclarecer dois pontos. Primeiramente, a exigência de apresentar laudo médico que demonstre a imprescindibilidade do medicamento é ônus imposto àquele que pretende recebê-lo. Não se afirmou que este laudo é vinculativo, ou seja, que uma vez juntado aos autos pelo requerente, o juiz necessariamente deve considerar satisfeito o requisito da imprescindibilidade. Cabe ao julgador avaliar referido laudo e na hipótese de entender que o laudo apresentado junto com a exordial é insatisfatório, poderá solicitar, nos termos do caput do art. 370 do CPC/2015, a produção de provas necessárias ao julgamento do pedido. Além disso, o laudo médico apresentado pela parte autora será necessariamente submetido ao contraditório, cabendo ao réu impugná-lo, expondo as razões porque ele não demonstra a imprescindibilidade do medicamento."

61. Em vista disso, a PGU tem orientado os órgãos de execução a requererem a realização de perícia e a aplicação dos requisitos contidos no enunciado 15 da I Jornada de Direito da Saúde, tudo para comprovar a necessidade do medicamento pedido nos termos do PARECER n. 00532/2018/PGU/AGU (NUP: 00405.008271/2018-98):

"Duas observações devem ser feitas quanto a este ponto.

Uma delas é as unidades de execução da Procuradoria-Geral da União devem continuar defendendo a aplicação dos requisitos constantes do Enunciado 15 da I Jornada de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça - CNJ. Isto porque, mesmo que não tenha constado esta exigência no acórdão, é certo que não houve o seu afastamento.

Ademais, 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.

Além disso, quando da análise do pedido do Estado do Rio de Janeiro para que constasse da tese de que *"por ineficaz se entende aquele tratamento absolutamente ineficaz, ou seja, que não traga qualquer efeito terapêutico no paciente, afastando-se a escolha por mera conveniência terapêutica"*, o próprio Superior Tribunal de Justiça esclarece que esta pretensão é despropositada porque *"a alegação de ineficácia do medicamento fornecido pelo SUS deverá ser apreciada pelo julgador, que, a partir dos elementos de prova*

apresentados pelas partes, decidirá se, com a utilização do medicamento pedido, poderá haver ou não uma melhoria na resposta terapêutica que justifique a concessão do medicamento.”

Novamente, portando, o Superior Tribunal de Justiça deixa clara a necessidade de produção de provas, o que só corrobora a orientação no sentido de requerer perícia desde a contestação.

A União também alegou que *“considerando-se que o Brasil adota a Medicina baseada em evidências, o laudo expedido pelo médico que assiste o paciente nem sempre será suficiente para fundamentar a concessão judicial do medicamento, sendo necessário que se realize prova pericial que efetivamente demonstre que, para aquele paciente, a terapia disponibilizada pelo SUS é totalmente ineficaz”*.

E o acórdão novamente deixa claro que não houve o afastamento das provas periciais:

Primeiramente, a exigência de apresentar laudo médico que demonstre a imprescindibilidade do medicamento é ônus imposto àquele que pretende recebê-lo. Não se afirmou que este laudo é vinculativo, ou seja, que uma vez juntado aos autos pelo requerente, o juiz necessariamente deve considerar satisfeito o requisito da imprescindibilidade. Cabe ao julgador avaliar referido laudo e na hipótese de entender que o laudo apresentado junto com a exordial é insatisfatório, poderá solicitar, nos termos do caput do art. 370 do CPC/2015, a produção de provas necessárias ao julgamento do pedido. Além disso, o laudo médico apresentado pela parte autora será necessariamente submetido ao contraditório, cabendo ao réu impugná-lo, expondo as razões porque ele não demonstra a imprescindibilidade do medicamento.

Assim, permanece, com muito mais razão, a orientação no sentido de que deve ser requerida perícia desde a contestação.

O próprio Tribunal resumiu o entendimento que, a despeito de não constar da redação da tese fixada, demonstra claramente que a intenção do STJ nunca foi o de proibir a produção de provas, inclusive as periciais:

Quanto ao mérito:

a) O laudo médico apresentado pela parte não vincula o julgador, isto é, cabe ao juiz avaliar o laudo e verificar se as informações constantes nele são suficientes para a formação de seu convencimento quanto à imprescindibilidade do medicamento

b) Cabe ao juiz avaliar, a partir dos elementos de prova juntados pelas partes, a alegada ineficácia do medicamento fornecido pelo SUS decidindo se, com a utilização do medicamento pedido, poderá haver ou não um relevante acréscimo na resposta terapêutica.

Reitera-se, portanto, a orientação do Parecer 00252/2018/PGU/AGU no sentido de requerer a produção de provas, inclusive pericial, nas demandas judiciais. Sugere-se, ainda, que as unidades de execução da Procuradoria-Geral da União encaminhem não apenas a petição inicial, mas também o laudo médico apresentado pela parte autora quando da solicitação de subsídios para a Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde.”

62. A realização da perícia serve para que o direito ao contraditório e ampla defesa possa ser plenamente exercido pela União (art. 5º, LV, da Constituição, dentre muitos outros).

63. Incumbe ao réu provar os fatos impeditivos, modificativos ou extintivos do direito do autor (art. 373, II, do CPC). Assim, para que a União possa se desincumbir de tal ônus, exercendo plenamente seu direito ao contraditório e ampla defesa, é imprescindível a realização de prova pericial, até porque esse tipo de prova serve justamente para fatos dos quais o juiz não detém conhecimento técnico, como costuma acontecer nos casos de pedido de medicamentos.

64. Caso indeferido o requerimento de produção de perícia, sugere-se ainda pleitear a nulidade da decisão por cerceamento de defesa, podendo ser utilizados os seguintes precedentes:

"EMENTA

PROCESSUAL CIVIL. CONSTITUCIONAL. AGRAVO RETIDO. DIREITO À SAÚDE. LEGITIMIDADE PASSIVA DA UNIÃO. PRODUÇÃO DE PROVA PERICIAL. INDEFERIMENTO. CERCEAMENTO DE DEFESA CONFIGURADO. PRESCRIÇÃO ATUALIZADA. DEVIDA. SENTENÇA ANULADA.

I - “O tratamento médico adequado aos necessitados se insere no rol dos deveres do Estado, porquanto responsabilidade solidária dos entes federados. O polo passivo pode ser composto por qualquer um deles, isoladamente, ou conjuntamente.” (RE 855178 RG, Relator(a): Min. LUIZ FUX, julgado em 05/03/2015, PROCESSO ELETRÔNICO REPERCUSSÃO GERAL - MÉRITO DJe-050 DIVULG 13-03-2015 PUBLIC 16-03-2015).

II - Merece ser conhecido o agravo retido interposto pela União contra decisão que indeferiu

o pedido de realização de perícia, porquanto cumprido o requisito previsto no art. 523 do Código de Processo Civil/1973, vigente à época.

III - Dispõe o art. 333, II, do Código de Processo Civil/1973, à época vigente, incumbir ao réu o ônus da prova quanto à existência de fato impeditivo, modificativo ou extintivo do direito do autor. Objetivando o réu comprovar a real necessidade do medicamento pleiteado e a possibilidade de haver tratamento alternativo disponível no SUS, a fim de desconstituir, por consequência, o relatório médico que embasa a exordial, legítima me parece a pretensão de produção de prova pericial, sob pena de cerceamento de defesa.

IV - A conclusão acerca da necessidade de deferimento do pedido de produção de prova pericial não envolve a discussão acerca da suficiência ou não de relatório médico apresentado quando do ajuizamento da ação para formar o convencimento do juiz, mas sim a possibilidade de que a União exerça amplamente seu direito de defesa e, caso assim requeira, veja acolhida a pretensão de produção de prova técnica cujo laudo indique a adequação ou não do fármaco vindicado ao tratamento da doença individualizada os autos.

V - Inaplicabilidade ao caso concreto, por envolver situação fática distinta (reconhecimento pelo Estado de Minas Gerais da adequação do fármaco ao tratamento da doença da qual o autor era portador), de precedente desta Sexta Turma acerca da não configuração de cerceamento de defesa pelo indeferimento do pedido de produção de prova técnica (AC 0005588-88.2008.4.01.3800 / MG, Rel. DESEMBARGADOR FEDERAL JIRAIR ARAM MEGUERIAN, Rel. Conv. JUÍZA FEDERAL HIND GHASSAN KAYATH (CONV.), SEXTA TURMA, e-DJF1 p.139 de 04/03/2013).

VI - O entendimento ora firmado não enseja a suspensão do fornecimento do medicamento pleiteado pelo autor, devendo ser mantida sua concessão até a realização da prova técnica, até porque há nos autos indício de prova que conduza à verossimilhança da alegação autoral, não sendo demais ressaltar a gravidade da doença da qual a autora é portadora. Contudo, a concessão do medicamento em questão está condicionada à apresentação, a cada seis meses, de prescrição atualizada e expedida pelo médico que acompanha a autora indicando a dose necessária, sob pena de suspensão do fornecimento do fármaco.

VII - Agravo retido ao qual se dá provimento. Sentença anulada. Recurso de apelação interposto pela União e reexame necessário prejudicados." (APELAÇÃO/REEXAME NECESSÁRIO N. 0049689-13.2012.4.01.3400/D, TRF 1, Sexta Turma, relator o Desembargador Federal JIRAIR ARAM MEGUERIAN)

"E M E N T A

CONSTITUCIONAL E PROCESSUAL CIVIL. TRATAMENTO MÉDICO. INTERVENÇÃO DO PODER JUDICIÁRIO. POSSIBILIDADE. JURISPRUDÊNCIA PACÍFICA. APLICAÇÃO DO PRINCÍPIO DA CAUSA MADURA, ART. 1.013, § 3º, DO CPC. IMPOSSIBILIDADE. CONTRADITÓRIO E AMPLA DEFESA. ANTECIPAÇÃO DOS EFEITOS DA TUTELA. POSSIBILIDADE. PRECEDENTE DO TRIBUNAL. SENTENÇA ANULADA.

1. Apelação de sentença que julgou improcedente o pedido de fornecimento do medicamento FIRAZYR®(icatibanto) para tratamento de Angioedema Hereditário (AEH), doença genética rara.

2. A sentença recorrida incorreu em erro ao entender que não compete ao Poder Judiciário se imiscuir em situações como a do caso em tela - sendo inúmeras as hipóteses em que esta Corte soluciona lides dessa espécie: (AC 0030601-48.2010.4.01.3500/GO, Rel. Desembargador Federal Souza Prudente, Quinta Turma, e-DJF1 de 10/1/2014; AC 0000387-42.2013.4.01.3800/MG, Rel. Desembargador Federal Néviton Guedes, Rel. Conv. Juíza Federal Daniele Maranhão Costa, Quinta Turma, e-DJF1 de 13/10/2016).

3. "Consoante o entendimento desta Corte e do Colendo Superior Tribunal de Justiça, a União, os Estados-Membros, o Distrito Federal e os Municípios, por integrarem o Sistema Único de Saúde, possuem legitimidade para figurar no polo passivo de demandas que objetivem assegurar à população desprovida de recursos financeiros acesso a medicamentos, tratamentos médicos e aos serviços da área da saúde, evidência que não autoriza, na espécie, o acolhimento de apontada ilegitimidade passiva da União." (TRF1, AC 0000385-11.2013.4.01.3400/DF, Rel. Desembargador Federal Kassio Nunes Marques, Sexta Turma, e-DJF1 de 23/6/2015).

4. Tendo em vista o reconhecimento da possibilidade de o Poder Judiciário se manifestar sobre pedidos de fornecimento de medicamentos excepcionais e de alto custo, bem como por considerar ser imprescindível a realização de perícia a fim de aferir a real necessidade e adequação do medicamento prescrito, deve a sentença ser anulada.

5. No caso, não é cabível a aplicação do art. 1.013, § 3º, do Código de Processo Civil, fundado na teoria da causa madura, pois a União, em sua contestação, formulou requerimento de realização de prova pericial, sob pena de cerceamento de defesa.

6. Sentença anulada, determinando o retorno dos autos à origem para que se realize perícia a fim de determinar a necessidade e adequação do medicamento prescrito.

7. Tendo em vista que a parte autora comprovou, por meio de relatório elaborado por médico especialista, ser portadora da doença denominada Angioedema Hereditário (CID: D84.1), demonstrou ser hipossuficiente, além da existência de precedente deste tribunal em que é deferido o fornecimento do fármaco, defiro, em antecipação de tutela, o pedido para determinar o fornecimento da medicação à autora, a ser realizado em unidade pública de saúde escolhida pelo SUS (art. 28, IV, do Decreto 7.508/2011), até a análise do pedido pelo juiz *a quo*. Precedente: AG 0044638-31.2015.4.01.0000/DF, Rel. Desembargador Federal Kassio Nunes Marques, Sexta Turma, e-DJF1 de 4/3/2016." (APELAÇÃO CÍVEL N. 0041277-25.2014.4.01.3400/DF, TRF 1, Quinta Turma, relator o Desembargador Federal NÉVITON GUEDES)

3.3 DA HIPOSSUFICIÊNCIA DO REQUERENTE

65. A hipossuficiência do requerente traduz-se na impossibilidade de ele arcar com o custo do medicamento sem comprometer o próprio sustento ou o de sua família.

66. Nesse ponto, não é exigida a prova de que o requerente seja pobre para todos os fins, mas apenas de que não possa arcar com aquele medicamento específico sem prejudicar seu sustento ou o de sua família.

67. Como já ressaltado, o fornecimento de medicamento não incorporado ao SUS é excepcional, só se justificando se o requerente não tiver meios de custear o tratamento. Nesse sentido:

"PROCESSUAL CIVIL E ADMINISTRATIVO. AGRAVO EM RECURSO ESPECIAL. MANDADO DE SEGURANÇA. DIREITO À SAÚDE. FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO. LAUDO MÉDICO PARTICULAR. ALEGAÇÃO DE AUSÊNCIA DE DIREITO LÍQUIDO E CERTO. SÚMULA 7 DO STJ. INCIDÊNCIA.

1. O Estado (as três esferas de Governo) tem o dever de assegurar a todos os cidadãos, indistintamente, os direitos à dignidade humana, à vida e à saúde, conforme inteligência dos arts. 1º, 5º, caput, 6º, 196 e 198, I, da Constituição da República.

2. O fato de o medicamento não integrar a lista básica do SUS não tem o condão de eximir os entes federados do dever imposto pela ordem constitucional, porquanto não se pode admitir que regras burocráticas, previstas em portarias ou normas de inferior hierarquia, prevaleçam sobre direitos fundamentais.

3. Conforme reiterada jurisprudência desta Corte de Justiça, a escolha do fármaco ou do melhor tratamento compete ao médico habilitado e conhecedor do quadro clínico do paciente, podendo ser um profissional particular ou da rede pública, pois o que é imprescindível é a comprovação da necessidade médica e da hipossuficiência. [...]

6. Agravo interno a que se nega provimento (AglInt no AREsp 405.126/DF, Rel. Ministro Gurgel de Faria, Primeira Turma, DJe 26/10/2016)."

68. Nessa linha, o Superior Tribunal de Justiça definiu, no julgamento do **REsp 1.657.156/RJ** (tese fixada para os fins do art. 1.036, CPC), como um dos critérios a ser atendido para a concessão judicial de medicamentos, a comprovação da incapacidade financeira de arcar com o custo do medicamento prescrito.

3.4 DO REGISTRO NA ANVISA

69. O terceiro requisito cumulativo atende à vedação prevista no art. 19-T da Lei nº 8.080/90, *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."

70. O registro na ANVISA serve, dentre outras coisas, para assegurar a eficácia e segurança do medicamento, nos termos da Lei nº 6.360/76:

"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)

71. 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. Conforme o voto-vista da Ministra Assusete Magalhães:

"Da interpretação teleológica do dispositivo verifica-se a intenção do legislador de proteger o cidadão dos medicamentos experimentais, sem comprovação científica sobre a eficácia, a

efetividade e a segurança do medicamento, a fim de assegurar o direito à saúde e à vida das pessoas, protegidos constitucionalmente. Corroborando o referido entendimento, vale trazer a lume os seguintes precedentes do STF e do STJ:

"SAÚDE - MEDICAMENTO - AUSÊNCIA DE REGISTRO. Surge relevante pedido no sentido de suspender a eficácia de lei que autoriza o fornecimento de certa substância sem o registro no órgão competente, correndo o risco, ante a preservação da saúde, os cidadãos em geral (STF, ADI 5.501 MC/DF, Rel. Ministro MARCO AURÉLIO, TRIBUNAL PLENO, Dje de 1º/08/2017).

"PROCESSUAL CIVIL E ADMINISTRATIVO. DIREITO À SAÚDE. MEDICAMENTO SEM REGISTRO NA ANVISA. DISPENSAÇÃO EM CASOS EXCEPCIONAIS. BALIZAS FÁTICAS NÃO DELINEADAS NO ACÓRDÃO RECORRIDO. PRETENSÃO RECURSAL DEDUZIDA COM BASE EM DISPOSITIVO LEGAL NÃO PREQUESTIONADO. SÚMULAS 7 E 211 DO STJ. INCIDÊNCIA.

1. Pacífico o entendimento desta Corte de Justiça de que o Estado - as três esferas de Governo - tem o dever de assegurar a todos os cidadãos, indistintamente, os direitos à dignidade humana, à vida e à saúde, conforme inteligência dos artigos 1º, 5º, caput, 6º, 196 e 198, I, da Constituição da República.

2. Embora o direito à vida esteja explicitamente protegido pela Carta Magna, o fato de o medicamento pretendido não possuir registro na ANVISA constitui um obstáculo para o deferimento do pleito do ora interessado, até porque o seu ingresso no território nacional configura o tipo penal previsto no art. 273, § 1º-B, I, do Código Penal.

3. O registro do medicamento na ANVISA possibilita às autoridades sanitárias do Estado o controle das substâncias de interesse à saúde pública, a fim de garantir ao consumidor a qualidade, a eficácia e a segurança do produto, sendo o primeiro requisito para que o Sistema Único de Saúde providencie a sua incorporação à rede pública.

4. Em casos excepcionais, quando devidamente comprovada a necessidade de o paciente fazer uso do medicamento em face do risco de vida e desde que demonstrada a ineficácia ou a impropriedade da política de saúde existente, o Superior Tribunal de Justiça tem relativizado tais restrições.

5. Hipótese em que o Tribunal de origem limitou-se a afirmar que a dispensação do medicamento pretendido contraria o disposto no art. 12 da Lei n. 6.360/1976, não tecendo nenhum comentário a respeito dos elementos de prova carreados aos autos, notadamente o laudo pericial produzido pelo médico nomeado, bem como sobre a possibilidade de o SUS disponibilizar medicamento correspondente e eficaz para o tratamento da enfermidade que acomete o ora interessado.

6. A despeito de ter sido provocada via embargos de declaração, a Corte a quo não emitiu juízo de valor sobre as questões fáticas destacadas, tampouco acerca da exceção prevista no art. 8º, § 5º, da Lei n. 9.782/1999, imprescindíveis para o deslinde de controvérsia, circunstância que atrai a incidência da Súmula 211 do STJ, uma vez não alegada violação ao art. 535 do CPC/1973.

7. Não tendo a Corte a quo delineado as balizas fáticas para reconhecer a necessidade da medicação pleiteada, mormente se estão presentes os requisitos para a aplicação do disposto no art. 8º, § 5º, da Lei n. 9.782/1990, forçoso convir que a pretensão esbarra no óbice da Súmula 7 do STJ.

8. Agravo interno a que se nega provimento" (STJ, AgInt no REsp 1.365.920/SC, Rel. Ministro GURGEL DE FÁRIA, PRIMEIRA TURMA, Dje de 17/02/2017).

"ADMINISTRATIVO, CONSTITUCIONAL E PROCESSUAL CIVIL. RECURSO ORDINÁRIO EM MANDADO DE SEGURANÇA. FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO IMPORTADO SEM REGISTRO NA ANVISA. AUSÊNCIA DE DIREITO LÍQUIDO E CERTO.

1. Trata-se de recurso ordinário em mandado de segurança no qual se objetiva o fornecimento à impetrante de medicamento importado sem registro na Anvisa (substância química: Tetrabenazina; nomes comerciais: Nitoman, Xenazine ou Revocon).

2. O Tribunal de Justiça do Paraná, ao denegar a segurança, por maioria, externou o entendimento de que, 'não sendo o medicamento postulado registrado na Anvisa, não é possível ao Estado do Paraná fornecer o referido medicamento a senhora impetrante. Nestas condições, voto para ser extinto o mandado de segurança sem julgamento do mérito porque ausente direito líquido e certo a ser tutelado' (fl. 139).

3. Não se observam a liquidez e a certeza do direito invocado pela impetrante nem a prática de ato ilegal ou de abuso de poder.

4. O fato de o medicamento pretendido não ter registro na Anvisa e, portanto, não poder ser comercializado no território nacional, denota que o alegado direito não é líquido nem certo para fins de impetração de mandado de segurança, porquanto o seu exercício depende de eventual autorização da Anvisa para que o medicamento seja importado e distribuído pelo Estado.

5. A entrada de medicamentos no território nacional, sem o devido registro na Anvisa, configura o crime previsto no artigo 273, § 1º-B, I, do Código Penal; fato que não pode ser desprezado pelo administrador público responsável pelo fornecimento do medicamento em questão, razão pela qual não há falar que o seu não fornecimento caracteriza ato ilegal ou de abuso de poder.

6. Recurso ordinário não provido" (STJ, RMS 35.434/PR, Rel. Ministro BENEDITO GONÇALVES, PRIMEIRA TURMA, Dje de 09/02/2012)."

72. Inclusive, no julgamento dos embargos de declaração ao REsp nº 1.657.156, o STJ foi além e esclareceu ser necessário não só o registro ou autorização na ANVISA, mas o registro ou a autorização específica para aquele tratamento pleiteado na inicial. Confira-se:

"Por fim, o Estado do Rio de Janeiro pede que se esclareça se a necessidade do registro na ANVISA afasta o fornecimento de medicamento de uso off label, que é aquele em que o medicamento é utilizado no tratamento de patologias não autorizado pela agência governamental e, por conseguinte, não se encontra indicado na bula.

Com efeito, o art. 19-T da lei n. 8.080/1990 dispõe que:

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."

Verifica-se, assim, que referido dispositivo de lei impõe duas vedações distintas. A constante do inciso I que veda o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso pelo SUS de medicamento fora do uso autorizado pela ANVISA, ou seja, para tratamento não indicado na bula e aprovado no registro em referido órgão regulatório. Já o inciso II, impede a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso pelo SUS de medicamento que não tenha ainda sido registrado na ANVISA. Assim, nos termos da legislação vigente, no âmbito do SUS somente podem ser utilizados medicamentos que tenham sido previamente registrados ou com uso autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (uso off label).

O Conselho Federal de Medicina, no parecer 2/2016, analisou a questão dos procedimentos médicos off label (o que inclui a administração de medicamentos com uso não autorizado) e afirmou:

Os médicos que assim procederem devem estar cientes das responsabilidades que assumem e do que lhes recai como penalidades a que poderá responder. Necessita do registro em prontuário das motivações para tal forma de conduta e do consentimento esclarecido do paciente ou, em razão de impedimento, de seu responsável legal.

Assim, a exigência de registro no ANVISA e do uso dentro das especificações aprovadas pela agência reguladora é medida que visa proteger o usuário do sistema de saúde, pois estes medicamentos foram submetidos a estudos clínicos que comprovaram a sua qualidade, a sua efetividade e a sua segurança.

Contudo, a ANVISA, com fundamento no art. 21 do Decreto n. 8.077/2013, em caráter excepcional, tem autorizado a utilização de medicamentos fora das prescrições aprovadas no registro. É o caso do Avastin, que teve a autorização para o SUS usá-lo em tratamento de distúrbio oftalmológico (Degeneração Macular Relacionada à Idade) por meio da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 111.

Sendo assim, ainda que não conste no registro na ANVISA, na hipótese de haver autorização, ainda que precária, para determinado uso, é resguardado o direito do usuário do Sistema Único de Saúde de também ter acesso a utilização do medicamento no uso autorizado não presente no registro.

Ante o exposto, acolho parcialmente os embargos de declaração do Estado do Rio de Janeiro, sem efeitos infringentes, para esclarecer que onde se lê: "existência de registro na ANVISA do medicamento", leia-se: "existência de registro do medicamento na ANVISA, observados os usos autorizados pela agência".

73. Portanto, é preciso verificar não só se o medicamento está registrado ou autorizado pela agência, mas se o registro ou autorização contempla aquele uso pedido pelo autor.

74. Nesse diapasão, o registro de uma medicação pela ANVISA tem por objetivos: analisar sua segurança, sua eficácia, sua qualidade, e analisar e monitorar o seu preço.

75. 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.

76. 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.

77. Assim, a análise técnica da ANVISA, que antecede a concessão de registro, visa a minimizar os riscos relacionados com a produção, circulação e consumo de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária.

78. **Desse modo, o terceiro requisito cumulativo exigido pelo STJ é a exigência de registro do medicamento na ANVISA, OBSERVADOS OS USOS AUTORIZADOS PELA AGÊNCIA.**

79. Com efeito, caso o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade exclusiva do médico.

3.5 DA TESE PARA FINS DO ART. 1.036 DO CPC E DA MODULAÇÃO DOS EFEITOS

80. Por fim, o STJ firmou a seguinte tese para os fins do art. 1.036 do CPC:

4. TESE PARA FINS DO ART. 1.036 DO CPC/2015

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 na ANVISA do medicamento, observados os usos autorizados pela agência.

5. Recurso especial do Estado do Rio de Janeiro não provido. Acórdão submetido à sistemática do art. 1.036 do CPC/2015.

81. Por razões de interesse social e de segurança jurídica, na forma autorizada pelo art. 927, §3º, do CPC, o Tribunal houve por bem modular os efeitos da decisão da seguinte forma:

a) Os requisitos cumulativos estabelecidos são aplicáveis a todos os processos distribuídos na primeira instância a partir de 4/5/2018;

b) Quanto aos processos pendentes, com distribuição anterior à 4/5/2018, é exigível o requisito que se encontrava sedimentado na jurisprudência do STJ: a demonstração da imprescindibilidade do medicamento.

82. A despeito dessa modulação, nada impede que a União alegue, sempre que possível, usando como um precedente recente do Superior Tribunal de Justiça, os entendimentos fixados no REsp 1.657.156/RJ.

3.6 DO ÔNUS DA PROVA

83. 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.

84. Desse modo, devem ser suficientemente provadas pelo autos a necessidade do medicamento, sua hipossuficiência 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."

85. No caso específico da necessidade do medicamento, 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.

86. 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.

87. 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, a parte deverá trazê-lo nos termos do *caput*, mas sua exposição será realizada

em audiência, intimando-se previamente as partes.

88. Ressalte-se, por oportuno que, consoante o [PARECER 00532/2018/PGU/AGU](#), de 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.

89. Nesse prisma, o acórdão deixa claro que não houve o afastamento das provas periciais:

Primeiramente, a exigência de apresentar laudo médico que demonstre a imprescindibilidade do medicamento é ônus imposto àquele que pretende recebê-lo. Não se afirmou que este laudo é vinculativo, ou seja, que uma vez juntado aos autos pelo requerente, o juiz necessariamente deve considerar satisfeito o requisito da imprescindibilidade. Cabe ao julgador avaliar referido laudo e na hipótese de entender que o laudo apresentado junto com a exordial é insatisfatório, poderá solicitar, nos termos do caput do art. 370 do CPC/2015, a produção de provas necessárias ao julgamento do pedido. Além disso, o laudo médico apresentado pela parte autora será necessariamente submetido ao contraditório, cabendo ao réu impugná-lo, expondo as razões porque ele não demonstra a imprescindibilidade do medicamento.

90. 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 evidente cerceamento de defesa, caso tal pedido for indeferido pelo juízo, o que deve ser combatido pela via própria.

3.7 DAS ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS PARA A DOENÇA DE FABRY

91. De acordo com a Nota Técnica elaborada pelo Ministério da Saúde, a Doença de Fabry tem sido tratada com medidas paliativas e de suporte para alívio dos sintomas.

92. O SUS oferece medicamentos analgésicos e antipiréticos (dipirona sódica e paracetamol), anti-inflamatórios não-esteroides (ácido acetilsalicílico e ibuprofeno), anti-inflamatórios esteroides (acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de prednisolona e prednisona) e antiemético (ondansetrona), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica - CBAF.

93. Como em pacientes com doenças cardíacas ou renais por outras causas, a hipertensão, a dislipidemia e outros fatores de risco devem ser tratados agressivamente. Embora, o efeito de medicamentos como os inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina não tenham sido testado na Doença de Fabry, é aconselhado o seu uso em pacientes com proteinúria ou declínio da função renal.

94. Segue abaixo outros tratamentos disponíveis:

- Sintomas gastrointestinais

Para o tratamento dos sintomas gastrointestinais o SUS disponibiliza os medicamentos: hidróxido de alumínio (comprimido 230mg e 300mg, suspensão 61,5mg/ml), omeprazol 20mg, ranitidina 150mg, metoclopramida (comprimido 10mg, solução injetável 5mg/ml e solução oral 4mg/ml) e os fitoterápicos alcachofra (*Cynara scolymus* L.) e espinheira-santa (*Maytenus officinalis* Mabb.), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica - CBAF.

- Antiagregante plaquetário

Alternativamente o SUS oferece medicamentos antiagregante plaquetário, como o ácido acetilsalicílico (fármaco de primeira escolha para inibição da agregação plaquetária), o anticoagulante oral varfarina sódica (contra-indicado na gravidez) e heparina sódica 5.000UI/0,25ml, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica - CBAF.

- Doenças psiquiátricas

Para o tratamento de doenças psiquiátricas, o SUS disponibiliza os medicamentos carbonato de lítio (estabilizador de humor) valproato de sódio ou ácido valpróico, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina (anticonvulsivantes) cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina e fluoxetina (antidepressivos) carbamazepina, haloperidol, biperideno e clorpromazina (antipsicóticos) midazolam, clonazepam e diazepam (ansiolíticos) por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica - CBAF.

- Hipertensão Arterial

O SUS disponibiliza os medicamentos: enalapril e captopril (inibidores da ECA), losartana

(mesma classe farmacológica da valsartana - antagonistas de receptores de angiotensina), anlodipino e verapamil (bloqueadores de canais de cálcio), propranolol, metoprolol, atenolol e metildopa (bloqueadores adrenérgicos), furosemida, espironolactona e hidroclorotiazida (diuréticos), carvedilol, amiodarona, propafenona, hidralazina, isossorbida e digoxina, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica - CBAF.

- Dislipidemia

O SUS também disponibiliza o medicamento hipolipemiante sinvastatina, e o fitoterápico alcachofra (*Cynara scolymus* L.), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica - CBAF.

- Transplante

O transplante renal foi proposto como tratamento da doença renal crônica causada pela Doença de Fabry e também como uma tentativa de corrigir o defeito metabólico pela suplementação de enzima α -GAL A através do rim transplantado.

95. O SUS disponibiliza para o diagnóstico e tratamento paliativo da Doença de Fabry, os seguintes procedimentos:

03.01.01.021-8 - Avaliação clínica de diagnóstico de doenças raras eixo I: 3 - erros inatos de metabolismo

03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos

96. Diante do exposto verifica-se que o SUS não padronizou o medicamento betagalsidase para o tratamento da Doença de Fabry, contudo, resta claro que o Sistema possui cobertura para tratamento da enfermidade em questão, além de estar cumprindo rigorosamente com a legislação vigente sobre o assunto, garantindo que o paciente não se encontre desamparado em seus direitos.

4. CONCLUSÃO

97. O medicamento **ALFAGALSIDASE (FABRAZYME®)** para o tratamento da Doença de Fabry possui registro na ANVISA, porém não é incorporado ao Sistema Único de Saúde - SUS.

98. Recentemente, **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS - CONITEC deliberou por recomendar a não incorporação da alfa-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry, decisão esta publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 76, de 14/12/2018.**

99. Nesse prisma, a não incorporação do fármaco se deu em razão de que os estudos existentes não são capazes de atestar sua eficácia e segurança, bem como diante da incerteza de benefício relevante para o paciente: sobrevida global e qualidade de vida e do risco aumentado de eventos adversos graves.

100. O SUS oferece alternativas outras alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Fabry, na tentativa de oferecer uma qualidade de vida melhor ao paciente, já que a doença em questão não tem cura, o que reforça ainda mais a tese de não se trata de mera omissão legislativa ou executiva dos órgãos em fornecer o fármaco, mas sim de critérios técnicos e legais que obstam sua inclusão no sistema público de saúde.

101. Por fim, pode-se concluir ainda que:

1) Consoante entendimento firmado pelo Superior Tribunal de Justiça no REsp 1.657.156/RJ, a concessão de medicamentos não incorporados em atos normativos do SUS exige a presença cumulativa dos seguintes requisitos:

a) 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;

b) Incapacidade financeira do paciente de arcar com o custo do medicamento prescrito; e

c) Existência de registro do medicamento na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), observados os usos autorizados pela agência.

102. Em razão de sua superveniente inaplicabilidade, caso aprovada a presente manifestação jurídica, revogam-se as seguintes manifestações jurídicas: **PARECER REFERENCIAL n. 00026/2017/CONJUR-MS/CGU/AGU** e **PARECER REFERENCIAL n. 00028/2017/CONJUR-MS/CGU/AGU**, todos encartados no presente NUP.

Brasília, 19 de fevereiro de 2019.

André Luiz Dornelas Brasil de Freitas

Advogado da União

Coordenador de Assuntos Especiais em Contencioso Judicial e Extrajudicial

Coordenador-Geral de Assuntos Judiciais Substituto

Atenção, a consulta ao processo eletrônico está disponível em <http://sapiens.agu.gov.br> mediante o fornecimento do Número Único de Protocolo (NUP) 00737013511201652 e da chave de acesso 754a33fb

Documento assinado eletronicamente por ANDRE LUIZ DORNELAS BRASIL DE FREITAS, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 219899537 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): ANDRE LUIZ DORNELAS BRASIL DE FREITAS. Data e Hora: 19-02-2019 12:50. Número de Série: 17149135. Emissor: Autoridade Certificadora SERPRORFBv5.

Gestão de Demandas Judiciais em Saúde – CGJUD/SE

NOTA TÉCNICA

Brasília, 11 de fevereiro de 2019

1. Da doença

Sobre a Doença de Fabry

A doença de Fabry é enfermidade de armazenamento lisossômico rara, ligada ao cromossomo-X e causada pela deficiência parcial ou completa da enzima alfa-galactosidase A.

Trata-se de erro inato do metabolismo dos glicoesfingolípídeos, produzido por mutações do gene que codifica a enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL). A redução ou ausência da atividade dessa enzima leva ao acúmulo progressivo de glicoesfingolípídeos neutros com resíduos terminais α -galactosil (sobretudo sob a forma de globotriaosilceramida ou GL-3) no plasma e nos lisossomos das células endoteliais de variados órgãos, principalmente pele, rins, coração, olhos e cérebro, com o resultante aparecimento da doença. **O aconselhamento genético é primordial para orientar a família sobre o manejo multidisciplinar da doença, assim como o risco de transmitir a doença aos descendentes.**

2. Do objeto

Sobre o medicamento betagalsidase

A agalsidase-beta ou **betagalsidase** (Fabrazyme®) é uma cópia da enzima humana alfa-galactosidase-A que ajuda a degradar globotriaosilceramida (GL-3) impedindo a sua acumulação nas células do organismo.

É indicado no tratamento da doença de Fabry. Os efeitos secundários mais frequentes associados à betagalsidase são provocados mais pela perfusão do que pelo medicamento. Estas reações são, principalmente, febre e arrepios. Outros efeitos secundários muito comuns observados são dores de cabeça, parestesia (sensações anormais, tal como picadas), náusea (má disposição), vômitos, rubor e sensação de frio. Os efeitos secundários observados nas crianças são semelhantes aos observados nos pacientes adultos. Os pacientes tratados com a betagalsidase podem desenvolver anticorpos (proteínas desenvolvidas em resposta a betagalsidase, que podem afetar o tratamento).

Gestão de Demandas Judiciais em Saúde – CGJUD/SE

Esse medicamento não pertence à **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais** (RENAME) e não faz parte de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde – SUS estruturado pelo Ministério da Saúde e, portanto, o Sistema não definiu que o mesmo seja financiado por meio de mecanismos regulares.

No que tange ao registro, informa-se que de acordo com dados disponíveis na página eletrônica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o medicamento Fabrazyme® encontra-se com registro vigente até 04/2020. Apresenta preço registrado na CMED, bem como, possui apresentação na concentração do princípio ativo solicitado.

3. Dos Estudos de Revisão Sistemática para o medicamento:

Em uma extensa revisão sistemática, **autores concluíram que apesar da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) trazer benefícios nos pacientes sintomáticos, o grau exato do ganho em saúde é incerto devido a escassez de estudos comparativos, de informações sobre o grau de comprometimento dos pacientes antes do tratamento e de acompanhamento a longo prazo.**

A resposta à Terapia de Reposição Enzimática parece ser diferente entre subgrupos de pacientes com doença de Fabry, sendo necessário delimitar quais teriam maior benefício, como aqueles com função renal preservada (taxa de filtração glomerular >60 ml/min). Além disso, em pacientes que já apresentaram algum evento clínico (como necessidade de diálise ou transplante renal) ainda não há conhecimento se a TRE poderia prevenir ou retardar a progressão da doença em outros órgãos alvo ainda não acometidos.

Muitas incertezas persistem em relação à TRE na Doença de Fabry, principalmente a respeito de qual seria a verdadeira extensão dos benefícios dessa, por quanto tempo esses persistiriam, que subgrupos de indivíduos poderiam se beneficiar (mais) deste tratamento e qual o momento ideal do seu uso. Adicionalmente o caráter multissistêmico da Doença de Fabry faz com que frequentemente exista simultaneamente comprometimento de órgãos diferentes em estágios diversos num só paciente.

Os estudos disponíveis na literatura apresentam grande heterogeneidade clínica e pequeno número de indivíduos avaliados, limitando o poder estatístico para avaliar os desfechos relevantes. **Entretanto é válido lembrar que na avaliação de intervenções para doenças raras há dificuldade em obter-se evidências robusta, visto à escassez de pacientes e a heterogeneidade clínica que estes possam vir apresentar.**

Gestão de Demandas Judiciais em Saúde – CGJUD/SE

4. Dos Alertas de outros países

Impende destacar que alguns **países que têm sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, ou seja, universais, recusaram o financiamento público do medicamento betagalsidase**. Como no caso do **Canadá que NÃO RECOMENDOU a incorporação da betagalsidase**. A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) considera que o mesmo **não apresenta relação de custo-efetivo adequada**, bem como os **ensaios clínicos randomizados não demonstram melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes**.

5. Sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC

O medicamento betagalsidase encontra-se atualmente **em consulta pública** para incorporação para terapia de reposição enzimática na doença de Fabry pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Contudo, e até o momento, o Ministério da Saúde posiciona-se da seguinte forma a respeito do medicamento **betagalsidase**:

“Os estudos disponíveis na literatura apresentam grande heterogeneidade clínica e pequeno número de indivíduos avaliados, limitando o poder estatístico para avaliar os desfechos relevantes. Algumas variáveis foram analisadas em um único estudo, impossibilitando comparação e dificultando estabelecimento de conclusões sólidas, uma vez que resultados (negativos ou positivos) encontrados por apenas um ensaio pode representar o fenômeno de dispersão da média e não necessariamente modificação no curso natural da doença. Entretanto é válido lembrar que na avaliação de intervenções para doenças raras há dificuldade em obter-se evidências robusta, visto à escassez de pacientes e a heterogeneidade clínica que estes possam vir apresentar.

A resposta à TRE parece ser diferente entre subgrupos de pacientes com doença de Fabry, sendo necessário delimitar quais teriam maior benefício, como aqueles com função renal preservada (taxa de filtração glomerular >60 ml/min). Além disso, em pacientes que já apresentaram algum evento clínico (como necessidade de diálise ou transplante renal) ainda não há conhecimento se a TRE poderia prevenir ou retardar a progressão da doença em outros órgãos alvo ainda não acometidos. Não há evidências sobre o tratamento de indivíduos com diagnóstico de Doença de Fabry assintomáticos, visto que os ECRs controlados por placebo os excluíram.

Em síntese, as diferenças significativas da betagalsidase comparada ao placebo, foram redução dos níveis plasmáticos, urinários e teciduais de GL-3, sendo que os estudos utilizados neste parecer mostraram diferenças estatisticamente significativas em relação ao tempo para ocorrência do primeiro evento (cardiovascular, renal ou cerebrovascular),

Gestão de Demandas Judiciais em Saúde – CGJUD/SE

apenas em uma análise de subgrupo dos pacientes aderentes ao tratamento. Em crianças, o único estudo prospectivo identificado, demonstrou depuração de GL-3 no plasma e na derme. As evidências sugerem que a TRE é capaz de reduzir a velocidade de progressão da Doença de Fabry, com discretas modificações das alterações prévias existentes. Consideramos não haver evidências que as enzimas recombinantes disponíveis (alfagalsidase e betagalsidase) possam ter eficácia diferente, desde que respeitadas as doses em que foram avaliadas (0,2mg/kg e 1mg/kg, respectivamente). Portanto, os ensaios clínicos até aqui publicados não permitem elucidar todas as questões relativas à eficácia deste tratamento.

Propõe-se a realização de novos estudos que permitam o estabelecimento claro dos benefícios desta intervenção, bem como a identificação de possíveis subgrupos que poderiam se favorecer do mesmo. Além disso, também sugere-se um estudo comparativo de eficácia, segurança e custo-efetividade, em nível nacional, da alfagalsidase, tecnologia alternativa no tratamento específico da doença de Fabry, com a betagalsidase, a fim de esclarecer as possíveis diferenças existentes entre ambas enzimas recombinantes e estabelecer os subgrupos de pacientes que teriam maior benefício.

6. Sobre os 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.

Gestão de Demandas Judiciais em Saúde – CGJUD/SE

O Ministério da Saúde – MS, por meio da Portaria nº 199 (republicada no Diário Oficial da União em 23 de maio 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.

7. Do Tratamento

O tratamento da **Doença de Fabry** é feito por meio da terapia de reposição enzimática (TRE), oriunda da tecnologia de DNA recombinante, responsável por modificar geneticamente células para síntese de enzimas. **A TRE não representa a cura da Doença de Fabry**, mas melhora a qualidade de vida dos portadores desta patologia.

A Doença de Fabry tem sido tratada com **medidas paliativas e de suporte, para alívio dos sintomas**. A dor neuropática é tratada com fenitoína, gabapentina e carbamazepina. A metoclopramida pode ser usada para os sintomas gastrointestinais relacionados com a neuropatia autonômica. A profilaxia com anticoagulantes e agentes anti-agregantes plaquetários são importantes em pacientes com história de acidente vascular cerebral isquêmico transitório ou infarto.

Como em pacientes com doenças cardíacas ou renais por outras causas, a hipertensão, a dislipidemia e outros fatores de risco devem ser tratados agressivamente. Embora, o efeito de medicamentos como os inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina não tenham sido testado na Doença de Fabry, é aconselhado o seu uso em pacientes com proteinúria ou declínio da função renal.

É muito importante que o diagnóstico desses pacientes seja feito o mais precocemente possível, para que se faça o acompanhamento e o planejamento do início do tratamento antes da evidência de comprometimento (ao menos de forma relevante) dos órgãos e sistemas atingidos nesta doença.

8. Sobre alternativas disponíveis no SUS

Tratamento da dor

O SUS oferece medicamentos analgésicos e antipiréticos (**dipirona sódica e paracetamol**), anti-inflamatórios não-esteroides (**ácido acetilsalicílico e ibuprofeno**), anti-inflamatórios esteroides (**acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de prednisolona e prednisona**) e

Gestão de Demandas Judiciais em Saúde – CGJUD/SE

antiemético (**ondansetrona**), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF.

Sintomas gastrointestinais

Para o tratamento dos sintomas gastrointestinais o SUS disponibiliza os medicamentos: **hidróxido de alumínio (comprimido 230mg e 300mg, suspensão 61,5mg/ml)**, **omeprazol 20mg**, **ranitidina 150mg**, **metoclopramida (comprimido 10mg, solução injetável 5mg/ml e solução oral 4mg/ml)** e os fitoterápicos **alcachofra (*Cynara scolymus* L.)** e **espinaheira-santa (*Maytenus officinalis* Mabb.)**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF.

Antiagregante plaquetário

Alternativamente o SUS oferece medicamentos **antiagregante plaquetário**, como o **ácido acetilsalicílico** (fármaco de primeira escolha para inibição da agregação plaquetária), o anticoagulante oral **varfarina sódica** (contra-indicado na gravidez) e **heparina sódica 5.000UI/0,25ml**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF.

Doenças psiquiátricas

Para o tratamento de *doenças psiquiátricas*, o SUS disponibiliza os medicamentos **carbonato de lítio** (estabilizador de humor) **valproato de sódio ou ácido valpróico**, **fenitoína**, **fenobarbital** e **carbamazepina** (anticonvulsivantes) **cloridrato de amitriptilina**, **cloridrato de clomipramina**, **cloridrato de nortriptilina** e **fluoxetina** (antidepressivos) **carbamazepina**, **haloperidol**, **biperideno** e **clorpromazina** (antipsicóticos) **midazolam**, **clonazepam** e **diazepam** (ansiolíticos) por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF.

Hipertensão Arterial

O SUS disponibiliza os medicamentos: **enalapril e captopril (inibidores da ECA)**, **losartana (mesma classe farmacológica da valsartana - antagonistas de receptores de angiotensina)**, **anlodipino** e **verapamil (bloqueadores de canais de cálcio)**, **propranolol**, **metoprolol**, **atenolol** e **metildopa (bloqueadores adrenérgicos)**, **furosemida**, **espironolactona** e **hidroclorotiazida (diuréticos)**, **carvedilol**, **amiodarona**, **propafenona**, **hidralazina**, **isossorbida** e **digoxina**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF.

Dislipidemia

Gestão de Demandas Judiciais em Saúde – CGJUD/SE

O SUS também disponibiliza o medicamento hipolipemiante **sinvastatina**, e o fitoterápico **alcachofra (Cynara scolymus L.)**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF.

Transplante

O transplante renal foi proposto como tratamento da doença renal crônica causada pela Doença de Fabry e também como uma tentativa de corrigir o defeito metabólico pela suplementação de enzima a-GAL A através do rim transplantado.

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.

Procedimentos

O SUS disponibiliza para o diagnóstico e tratamento paliativo da Doença de Fabry, os seguintes procedimentos:

- 03.01.01.021-8 - Avaliação clínica de diagnóstico de doenças raras eixo I: 3 - erros inatos de metabolismo
- 03.03.03.004-6 - Tratamento de distúrbios metabólicos

9. Conclusão

Diante do exposto verifica-se que o **SUS não padronizou** o medicamento **betagalsidase** para o tratamento da Doença de Fabry. Porém, resta claro que **o Sistema possui cobertura para tratamento da enfermidade em questão**, além de estar cumprindo rigorosamente com a legislação vigente sobre o assunto, garantindo que o autor não se encontre desamparado em seus direitos.

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.

Gestão de Demandas Judiciais em Saúde – CGJUD/SE

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.

ALFAGALSIDASE E BETAGALSIDASE

Indicação: Doença de Fabry

NATS – INC

Outubro de 2017

Sumário

1	RESUMO EXECUTIVO	3
2	A DOENÇA	4
2.1	Aspectos clínicos da doença	6
	Quadro 1 – Manifestações clínicas da DF.....	7
3	TRATAMENTO RECOMENDADO	8
3.3	As tecnologias propostas :.....	10
a)	ALFAGALSIDASE.....	10
b)	BETAGALSIDASE	11
4.	ANÁLISE DE EVIDÊNCIA	12
	Critérios de inclusão.....	13
	Base de dados	13
	Quadro 2 - Termos utilizados na busca	13
5	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	15
	Figura 1 Fluxograma da seleção de estudos.....	16
6	RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS	20
7	CUSTOS.....	20
	Quadro 4 – Estimativa de custo de tratamento por 30 dias	21
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
	ANEXO I	25

1 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia e indicação: Atualmente, existem duas terapias específicas para a Doença de Fabry. As terapias são provenientes da tecnologia de ADN recombinante, que modifica geneticamente células para produção de enzimas. As enzimas são a alfa-galactosidase e a beta-galactosidase, ambas derivadas de células humanas.

Demandante: Conselho Nacional de Justiça.

Contexto: A doença de Fabry é uma doença genética, de caráter hereditário, que causa a deficiência ou a ausência da enzima alfa-galactosidase no organismo de seus portadores. É uma das 45 doenças de depósito lisossômico. A deficiência enzimática interfere na capacidade de decomposição de uma substância adiposa específica, denominada globotriaosilceramida, também chamado de Gb3. A doença de Fabry é crônica, progressiva e atinge vários órgãos e sistemas do organismo. As manifestações iniciais mais frequentes na doença de Fabry são geralmente dermatológicas, neurológicas e gastrointestinais.

O tratamento se baseia principalmente na reposição da enzima deficiente (alfa-Gal A). Todos os homens tipicamente afetados (ou seja, com níveis muito baixos ou indetectáveis de alfa-Gal A) devem receber terapia de reposição enzimática (TRE) assim que o diagnóstico for feito, independente de manifestações clínicas presentes ou não. As mulheres e os homens afetados atípicamente (ou seja, com níveis marginais de alfa-Gal A) devem receber TRE se apresentarem manifestações clínicas (por exemplo, renal, neurológica, cardiovascular).

Apesar da TRE, a progressão da doença é observada em pacientes com DF. Possíveis fatores prognósticos do curso da doença foram avaliados retrospectivamente em 293 pacientes tratados em três centros internacionais de excelência. Além do aumento da idade, do sexo masculino e do fenótipo clássico, uma progressão da doença mais rápida, em vigência da TRE é predita pela função renal, proteinúria e, em menor grau, pela fibrose cardíaca e hipertensão arterial.

Pergunta: A alfa-galactosidase e beta-galactosidase são eficazes e seguras para o tratamento da doença de Fabry, reduzindo a concentração plasmática de Gb3, a mortalidade, a dor, estabilizando ou melhorando a função renal, a função cardíaca, e a qualidade de vida do paciente?

Evidências científicas: Metodologia: Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline, Embase, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Cochrane, sem restrições. **Resultado dos Estudos Selecionados e Agrupados:** em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados publicada em 2016, os autores concluíram que os estudos que comparam a terapia de reposição enzimática com placebo mostraram melhor resposta em relação a depósitos endoteliais microvasculares de Gb3 e na qualidade de vida relacionada à dor. A influência a longo prazo da terapia de reposição enzimática no risco de morbidade e mortalidade relacionada à DF ainda precisa ser estabelecida. Em 2017 os mesmos autores complementaram esta revisão por meio de uma análise conjunta dos estudos de coorte, que

mostrou que **os pacientes que recebem alfafalsidase são mais propensos a ter taxas mais altas de eventos clínicos em comparação com os que recebem a betagalsidase**. A betagalsidase está associada a uma incidência significativamente menor de eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares quando comparada ao placebo. **A betagalsidase apresentou uma incidência significativamente menor de eventos cerebrovasculares do que alfafalsidase**.

Qualidade das Evidências: a qualidade das evidências foi classificada como **muito baixa**.

Considerações Finais: A ocorrência rara da doença representa um desafio para a obtenção de dados de eficácia. As evidências limitadas sobre o tratamento da Doença de Fabry com terapia de reposição enzimática sugerem que ambas as enzimas são eficazes em comparação ao placebo.

Quanto à segurança, a betagalsidase parece ser superior com menores taxas de eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares em comparação a não fazer a terapia de reposição enzimática, sendo superior também à alfafalsidase para eventos cerebrovasculares.

Quanto ao custo do tratamento a betafalsidase também supera a alfafalsidase com redução de cerca de 63% nos gastos com a compra do medicamento. O tratamento de um adulto por um mês, no Brasil custará cerca de 30 mil reais se o medicamento for o Replagal (Shire) e cerca de 19 mil reais caso seja o Fabrazyme (Genzyme).

O balanço entre a qualidade limitada das evidências e os benefícios demonstrados é **desfavorável a alfafalsidase, e favorável a betagalsidase**.

Recomendação: **FRACA** contra a alfafalsidase, e **FRACA** a favor da betagalsidase.

2 A DOENÇA

A doença de Fabry (DF), também conhecida como doença de Anderson-Fabry, é o segundo transtorno de armazenamento lisossômico mais prevalente após a doença de Gaucher. Trata-se de um erro inato e caracteriza-se pela deficiência da hidrolase lisossomal alfa-galactosidase A (alfa-Gal A), que catalisa a clivagem hidrolítica da galactose terminal da globotriaosilceramida (Gb3). Isso resulta em acumulação de Gb3 dentro de lisossomas em uma grande variedade de células, levando assim às manifestações da doença.

A proteína alfa-Gal A é codificada por um gene afetado que se encontra na região Xq22.1 do cromossomo X. Várias centenas de mutações no gene alfa-Gal A foram identificadas até agora. A maioria das famílias tem mutações específicas ou próprias, e novas mutações são raras. A Gb3 é um intermediário na via degradativa do globosídeo, que é metabolizado em lisossomos, particularmente no baço, fígado e medula óssea. Na ausência de atividade significativa da alfa-Gal A, o Gb3 se acumula em várias células e tecidos. A acumulação no tecido de Gb3 é inversamente correlacionada com a atividade residual de alfa-Gal A em leucócitos^{1,2}.

O acúmulo de Gb3 é particularmente proeminente no endotélio vascular (em níveis até 460 vezes maiores do que o normal), em células do músculo liso vascular e pericítes (células contráteis que envolvem as células endoteliais que alinham os capilares e as vênulas em todo corpo). A deposição de glicosfingolípideo nestas células pode levar à oclusão vascular, isquemia e infarto. No entanto, é possível que a acumulação de Gb3 em outros tipos de células dentro da parede do vaso também seja importante. Talvez isso explique porque a terapia de reposição enzimática em adultos embora reduza o Gb3 do endotélio, não reduza a incidência de AVC^{1,2}.

O acúmulo de Gb3 em gânglios autônomos, células glomerulares renais, tubulares e intersticiais, células do músculo cardíaco, células do músculo liso vascular, fibrócitos valvulares e fibras de condução cardíaca podem levar a muitas outras manifestações da doença. O envolvimento clínico real varia significativamente entre os diferentes órgãos, o que provavelmente representa várias taxas de metabolismo dos esfingolípideos em diferentes tecidos^{1,2}.

A deposição de Gb3 pode ser apenas parcialmente responsável pelas manifestações da doença. Outros fatores ainda não esclarecidos podem também contribuir, uma vez que as manifestações da doença podem estar presentes na ausência de depósitos importantes de Gb3. A magnitude do conteúdo renal de Gb3 está relacionada diretamente com a gravidade das alterações patológicas renais e inversamente com a função renal. Assim, o acúmulo de Gb3 no rim é provavelmente responsável pelas manifestações renais da doença^{1,2}.

A prevalência da Doença de Fabry (DF) varia entre 1: 40.000 a 1: 117.000 nos Estados Unidos e na Austrália, com a maioria dos doentes sendo homens caucasianos. Rastreios neonatais efetuados na Itália, Taiwan e Missouri revelaram prevalências de mutações patogénicas entre 1:1.250 e 1:3.100 (na maioria associadas a fenótipos atenuados. No entanto, a doença é vista em todos os grupos étnicos e raciais. A prevalência da DF provavelmente é subestimada, dada a verificação incompleta, devido a: manifestações da doença serem inespecíficas; o diagnóstico muitas vezes não é considerado pelos clínicos dada a raridade da doença; e a erros no diagnóstico precoce^{4,5}. Como exemplo: o atraso médio para o diagnóstico de DF após o início dos sintomas em 366 pacientes europeus que participaram da Pesquisa de Resultados de Fabry, foi estimado em 13,7 e 16,3 anos para homens e mulheres, respectivamente⁶.

Os grandes programas de triagem genética, que não dependem do desenvolvimento de sintomas clínicos, sugerem que a DF é mais comum do que se suspeitava anteriormente. As mutações associadas às manifestações clássicas da doença de Fabry estão presentes em aproximadamente 1: 22.000 a 1: 40.000 homens, e mutações associadas a apresentações atípicas estão presentes em aproximadamente 1: 1.000 a 1: 3.000 homens e 1: 6.000 a 1: 40.000 mulheres¹.

No Brasil os pacientes que sofrem com doenças raras são beneficiados pela Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica, lançada pelo Ministério da Saúde em 2009. Em torno de 80% das doenças raras a origem é genética como a DF, e quando existe tratamento estes são complexos e caros, sendo um desafio para o Sistema Único de Saúde (SUS). Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)⁷ são os documentos que permitem o atendimento destas doenças pelo SUS. Já existem 26 PCDT para doenças raras e o para DF está em processo de elaboração segundo o Portal Brasil⁸. 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”*⁹. Segundo o portal da Associação Brasileira de Pacientes Portadores da Doença de Fabry e seus Familiares (ABRAFF)², o Brasil tinha cerca de 220 pacientes diagnosticados².

2.1 Aspectos clínicos da doença

Sinais e Sintomas da DP

Embora a criança já nasça com DF, normalmente os sinais e sintomas demoram a aparecer. Em geral, os sintomas clínicos dessa deficiência enzimática aparecem na infância e adolescência, levando ao comprometimento progressivo de alguns sistemas, entre eles o vascular, cerebral, cardíaco e renal. Em ambos os sexos, estima-se que possam decorrer 12 anos entre o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico. Nas mulheres, o aparecimento dos sintomas ocorre, em média, seis anos mais tarde, se comparado aos homens atingidos pela mesma condição^{1,2}.

Muitos pacientes são examinados por diversos especialistas antes de se chegar a um diagnóstico exato. Estima-se que 40% dos pacientes são tratados como portadores de “reumatismo”, devido às dores causadas pelo acúmulo de Gb3 nas articulações. As manifestações iniciais mais frequentes são: dermatológicas, neurológicas e gastrointestinais. Os sinais dermatológicos ocorrem em mais de 80% dos pacientes na forma de manchas avermelhadas conhecidas como angioqueratomas (“angio” vem de vaso sanguíneo e “queratoma” endurecido ou caloso). Normalmente, são mais comuns na região das virilhas e tronco (distribuição conhecida como “em calção de banho”). A dor é um sintoma precoce, muitas vezes debilitante, observada em cerca de 80% dos portadores da DF. Outra característica muito observada é a redução do suor. Como consequência, os pacientes têm uma baixa tolerância ao calor e à prática de exercícios físicos. Dores abdominais,

distensão, diarreia, crises alternadas de constipação intestinal e diarreia, falta de apetite, saciedade precoce, náuseas e vômitos, acometem mais da metade dos pacientes. Os pacientes que não recebem diagnóstico e tratamento precoces evoluem para a insuficiência renal crônica, podem sofrer um acidente vascular cerebral (AVC) e disfunções cardíacas como aumento do ventrículo esquerdo. Anomalias da córnea e do cristalino (catarata e opacificação) também podem aparecer no curso da doença em muitos pacientes^{1,2}.

Quadro 1 – Manifestações clínicas da DF

INFÂNCIA	INÍCIO DA FASE ADULTA	30-40 ANOS
Dor, entorpecimento dos dedos das mãos e pés, telangiectasias (pequenos vasos sanguíneos causam linhas vermelhas ou padrões semelhantes a fios na pele) nas orelhas e conjuntiva); maculas ou papulas (lesões) angiomatosas preto azulado; pálpebras superiores edematosas, fenômeno de Raynaud; anormalidades oftalmológicas	Telangiectasias extensas, angioqueratomas, albuminúria, hematúria, corpos gordurosos ovais na urina; edema; febre; colapso de calor; anidrose; linfadenopatia; isoterma	Doença cardíaca: defeitos de condução coronária, insuficiência mitral Insuficiência renal Ataques cerebrovasculares Achados neurológicos sugerindo esclerose múltipla

Fonte: UpToDate¹ - Adaptado com permissão de: Cho ME, Kopp JB. Doença de Fabry na era da terapia de reposição enzimática: uma perspectiva renal. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 583.

Diagnóstico da DF

Se a pessoa suspeita de apresentar DF for do sexo masculino, apresentar uma história familiar claramente estabelecida e fenótipo clássico, o diagnóstico geralmente pode ser confirmado se houver baixa atividade de alfa-Gal A em leucócitos ou plasma. A análise da alfa-Gal A plasmática pode ser menos sensível do que o ensaio da atividade enzimática em leucócitos. Como muitas mulheres

apresentam atividade alfa-Gal A dentro dos limites de normalidade, é ideal que seja solicitada pelo médico, a análise do ADN das mulheres com suspeita da doença para que o diagnóstico possa ser confirmado. A sensibilidade e a especificidade do ensaio de alfa-Gal A usando leucócitos se aproximam de 100 % nos homens, mas o ensaio identificará menos de 50 % das portadoras do sexo feminino^{1,2}.

Além disso, para ambos os sexos, é importante a análise da árvore familiar (o estudo do heredograma). Isto vai possibilitar ao médico analisar toda a família e o padrão hereditário da doença, além de mostrar quais familiares poderão ser portadores da doença. O diagnóstico pré-natal está disponível e pode ser solicitado a critério médico para filhos de pacientes de Fabry^{1,2}.

O diagnóstico é feito por biópsia da pele ou rim, raramente, quando outros meios de diagnóstico não estão disponíveis. Por outro lado, os pacientes podem ser descobertos acidentalmente com DF se uma biópsia de rim for realizada para avaliar a doença renal crônica^{1,2}.

3 TRATAMENTO RECOMENDADO

O tratamento se baseia principalmente na reposição da enzima deficiente (alfa-Gal A). Todos os homens tipicamente afetados (ou seja, com níveis muito baixos ou indetectáveis de alfa-Gal A) devem receber terapia de reposição enzimática (TRE) assim que o diagnóstico for feito, independente de manifestações clínicas presentes ou não. As mulheres e os homens afetados atípicamente (ou seja, com níveis marginais de alfa-Gal A) devem receber TRE se apresentarem manifestações clínicas (por exemplo, renal, neurológica, cardiovascular). Pacientes com DF e doença renal em estágio final também deverão receber reposição enzimática, pois isso pode reduzir as complicações cardiovasculares e neurológicas da doença¹⁰.

Foram desenvolvidas duas formulações de alfa-Gal A humano recombinante: alfa-galsidase; e beta-galsidase. A beta-galsidase é uma forma recombinante da galactosidase A humana e é produzida por tecnologia de ADN recombinante utilizando uma cultura de células de mamífero de ovário de Hamster chinês. A sequência de aminoácidos da forma recombinante, assim como a sequência nucleotídica que a codificou, são idênticas a forma natural da alfa-GAL A. Não há estudos que orientem quanto a duração da TRE, uma vez seja iniciada para indivíduos sintomáticos ou assintomáticos¹⁰. As duas formulações possuem registro na Europa e muitos outros países, porém nos Estados Unidos a agência reguladora (Federal Drug Administration – FDA), só aprovou a beta-galsidase.

Não existem recomendações uniformes para o uso da TRE. As recomendações para TRE diferem dependendo se o paciente é um homem classicamente afetado (ou seja, com níveis muito baixos ou indetectáveis de alfa-Gal A) ou uma mulher ou um homem com uma apresentação atípica (com níveis marginais de alfa-Gal A). Mauer ¹⁰ sugere os seguintes critérios¹⁰

- Entre homens afetados classicamente (com níveis muito baixos ou indetectáveis de alfa-Gal A) que têm manifestações renais, recomenda-se o início da TRE assim que tais manifestações forem observadas (Grau 1B*).

- Entre os homens tipicamente afetados, assintomáticos, sugere-se o início da TRE o mais rápido possível após o diagnóstico (Grau 2B*).

- Entre os pacientes com doença renal terminal devido à DF (incluindo aqueles que tiveram um transplante de rim), sugere-se o início da TRE com o objetivo de reduzir as consequências de outro envolvimento de órgãos (por exemplo, cardíaco, neurológico) (Grau 2B*).

- Entre os pacientes com DF que apresentam manifestações não renais substanciais, sugere-se iniciar TRE assim que tais manifestações forem observadas (Grau 2C*).

- Entre as portadoras femininas assintomáticas ou os homens com apresentações atípicas (com níveis marginais de alfa-Gal A), sugere-se a discussão de início da TRE caso a caso (Grau 2C*), dado o benefício incerto, alto custo e carga de terapia.

- Entre os pacientes selecionados para TRE, as doses de reposição enzimática são as seguintes:

alfagalsidase - 0,2 mg / kg, infusão intravenosa a cada duas semanas.

betagalsidase - 1 mg / kg, infusão intravenosa a cada duas semanas.

***Classificação dos níveis de recomendação das evidências¹⁰:**

Níveis de recomendação :

1. Recomendação forte: os benefícios compensam claramente os riscos (ou vice-versa) para a maioria, se não todos, os pacientes

2. Recomendação fraca: Benefícios e riscos equilibrados e / ou incertos

Níveis de evidência:

A. Evidência de alta qualidade: evidência consistente de ensaios randomizados ou evidência muito forte de alguma outra forma

B. Evidência de qualidade moderada: evidências de ensaios randomizados com limitações importantes ou evidências muito fortes de alguma outra forma

C. Evidência de baixa qualidade: evidências de estudos observacionais, observações clínicas não sistemáticas ou de ensaios randomizados com falhas graves

3.3 As tecnologias propostas :

A TRE permite reestabelecer o nível de atividade enzimática do paciente, procurando combater a deficiência da enzima alfa-GAL A, que se encontra ausente ou bastante diminuída nos portadores de DF. Essa “enzima de substituição” ajuda a degradar a Gb3, diminuindo o acúmulo e depósito dessa substância nas células². A terapia é proveniente da tecnologia de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante, que modifica geneticamente células para produção de enzimas. É derivada de células humanas.

a) ALFAGALSIDASE

Foi identificado apenas um produto registrado e comercializado no Brasil¹¹:

Nome comercial: REPLAGAL

Empresa: Shire Farmacêutica Brasil LTDA.

Registro na ANVISA: 1697900020012

Vencimento do registro: 07/2019

Fabricante: internacional SHIRE (Sem fabricantes nacionais).

Apresentação: 3,5mg/3,5ml frasco-ampola –para solução injetável – um frasco-ampola. Cada ml contém 1mg de alfafalsidase¹².

A terapia é derivada de células humanas. A dose comum é uma infusão de 0,2 mg do medicamento por Kg de peso, aproximadamente 14 mg ou 4 frascos para um indivíduo médio (70 kg). Está indicada para a terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.¹²

Eventos Adversos¹²

A maior parte dos efeitos colaterais é leve ou moderada. Aproximadamente 1 de 7 pacientes poderá apresentar reação durante ou após uma infusão. Estes efeitos incluem calafrios, dor de cabeça, náusea, febre, rubor facial, desconforto ou dor generalizada e cansaço. Pode ocorrer também pressão baixa. Alguns efeitos poderão ser sérios e precisar de tratamento.

Efeitos que podem ser sérios: inchaço nas mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, podendo causar dificuldade para deglutir ou respirar; febre alta; urticária; sinais de infecção; falta de ar; alterações na frequência cardíaca; dor ou sensibilidade no peito, músculo ou articulações; tontura; prurido ou lesão na pele. Outros efeitos colaterais comuns incluem: formigamento, dormência ou dor nos dedos das mãos ou dos pés, alteração no sabor dos alimentos, lacrimejamento, ruídos nos ouvidos, perda de equilíbrio, tremores, sono prolongado; palpitações, aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial; tosse, aperto no peito, rouquidão, dor ou aperto na garganta, secreções espessas na garganta, coriza; vômito, dor/desconforto abdominal, diarreia; acne, pele vermelha, com prurido ou manchas, alteração na pele no local de infusão; dor nas costas ou nos membros (braços ou pernas), inchaço das extremidades (mãos ou pés) ou articulações; sensação de frio ou calor, dor/desconforto geral, sintomas gripais, mal-estar¹².

b) BETAGALSIDASE

Foi identificado apenas um produto registrado com 2 apresentações, e comercializado no Brasil¹³:

Nome comercial: FABRAZYME

Empresa: Genzyme do Brasil LTDA.

Registro na ANVISA: 1254300160019 (35mg) e 1254300160027 (5mg)

Vencimento do registro: 04/2020

Fabricante: internacional Genzyme (Sem fabricantes nacionais).

Apresentação: 35 mg pó liofilizado para solução injetável - frasco-ampola; e 5mg pó liofilizado para solução injetável - frasco-ampola. Uso acima de 8 anos.¹⁴

A terapia é derivada de células de óvários de hamster chinês. A dose recomendada para adultos com mais de 16 anos é de 1 mg / kg de peso corporal, uma vez a cada 2 semanas administrada por infusão intravenosa. Nenhuma alteração na dose é necessária para pacientes com doença renal.

14

Eventos Adversos¹⁴

A maior parte dos efeitos colaterais é leve ou moderada. Reações muito comuns: náuseas, vômitos, reações relacionadas a infusão do medicamento (calafrios, febre, sensação de frio), dor de cabeça, sensação de formigamento.

Reações comuns: taquicardias, arritmias, produção aumentada de lágrima, dor abdominal, desconforto abdominal, desconforto no estômago, perda da sensibilidade oral, fadiga, desconforto no peito, sensação de calor, inchaço nas extremidades, dor, fraqueza, dor no peito, inchaço facial, aumento da temperatura corporal e mal-estar, hipertensão, aumento da temperatura corporal, hipotensão, dor nas extremidades, dor nos músculos, dor nas costas, contrações musculares, dor nas articulações, tensão muscular, rigidez muscular e nas juntas, tonturas, sonolência, perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do organismo, ardência, cansaço, falta de ar, congestão nasal, chiado, tosse, dificuldade respiratória aumentada, urticária, erupção cutânea, vermelhidão da pele, coceira generalizada, inchaço repentino da face e garganta, inchaço facial, sensação de calor, palidez, e ondas de calor¹⁴.

4. ANÁLISE DE EVIDÊNCIA

Pergunta de pesquisa

A alfa-galactosidase ou beta-galactosidase são eficazes e seguras para o tratamento da doença de Fabry, reduzindo a concentração plasmática de Gb3, a mortalidade, a dor, estabilizando ou melhorando a função renal, a função cardíaca, e a qualidade de vida do paciente?

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	pacientes portadores de doença de Fabry
------------------	-----------------------------------------

Intervenção	Alfagalsidase e betagalsidase
Comparador	Betagalsidase (se intervenção for alfagalsidase), alfagalsidase (se intervenção for betagalsidase), placebo ou terapias inespecíficas
Desfechos	Redução da concentração plasmática de Gb3, mortalidade, dor Melhora da função renal, cardíaca e da qualidade de vida. Eventos adversos

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os termos de busca e o número de estudos identificados estão listados no quadro 2.

Critérios de inclusão

Não foram excluídos estudos com base em data de publicação, idioma ou faixa etária. Os critérios de inclusão para este estudo foram:

- I. População do estudo com DF;
- II. Uso de alfagalsidase ou betagalsidase;
- III. Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos de coorte.

Base de dados

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: *Medline*, *EMBASE*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *LILACS* e *Cochrane*. Manualmente, foram consultadas publicações do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e diretrizes nacionais e internacionais.

Quadro 2 - Termos utilizados na busca

Base	Termos	Estudos	
		Recuperados	Selecionados
<i>Medline</i>	("fabry disease"[MeSH Terms] OR ("fabry"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "fabry disease"[All Fields]) AND (agalsidase[All Fields] AND alpha[All Fields]) AND ("agalsidase beta"[Supplementary Concept] OR "agalsidase beta"[All Fields])	615	1

<i>EMBASE</i>	'fabry disease'/exp AND 'agalsidase alfa'/exp AND 'agalsidase beta'/exp AND [embase]/lim	1473	11
<i>CRD</i>	'Fabry disease'	18	0
<i>Lilacs</i>	tw:(doença de fabry) AND (tw:(agalsidase alfa)) AND (tw:(agalsidase beta)) AND (instance:"regional")	231	0
<i>Cochrane</i>	'Fabry disease'	1	1

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, foi utilizado o critério do GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), conforme Tabela 2.

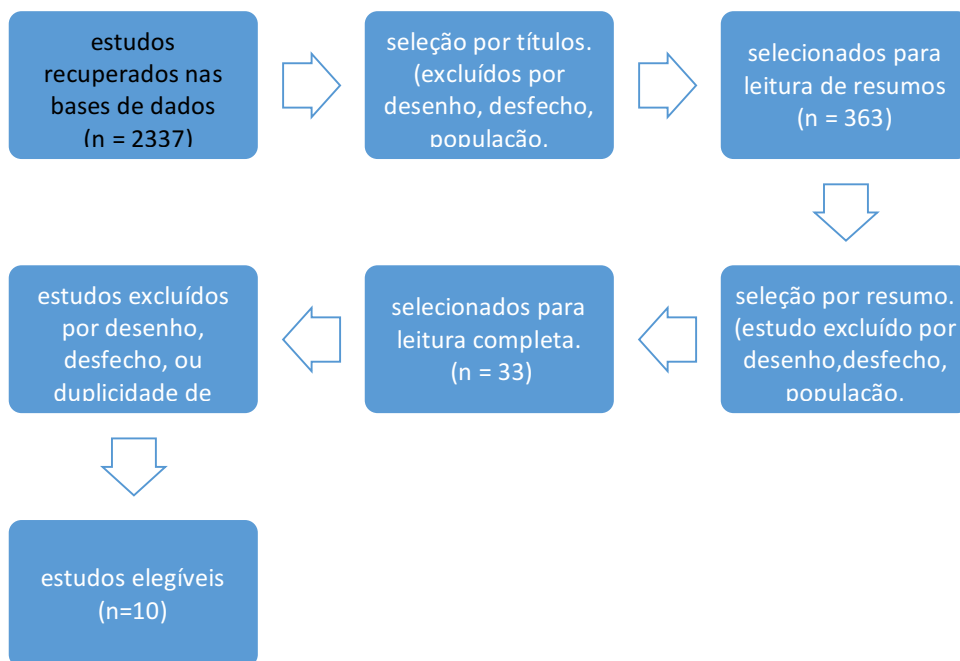
Tabela 2- Avaliação da qualidade da evidência e força das recomendações

CLASSIFICAÇÃO DO GRADE PARA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS
Alta qualidade - pesquisa adicional que tem pouca probabilidade de mudar a estimativa de efeito
Qualidade Moderada - pesquisa adicional que pode ter um impacto importante e mudar a estimativa
Baixa qualidade- pesquisa adicional que é muito provável de ter importante impacto e de modificar a estimativa.
Qualidade muito baixa - qualquer estimativa de efeito é muito incerta
RECOMENDAÇÕES
FORTES - Quando os efeitos benéficos claramente ultrapassam os eventos adversos ou vice-versa
FRACAS - quando balanço entre risco e benefício é incerto, seja pela baixa qualidade das evidencias ou porque os dados aproximam os riscos e benefícios.

5 RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A estratégia de busca descrita retornou um total de 2337 estudos. Foi identificada uma revisão sistemática da Cochrane publicada em julho de 2016 que serviu de referência para seleção dos artigos e para elaboração deste parecer. (figura 1).

Figura 1 Fluxograma da seleção de estudos



Em 2016, a Cochrane¹⁷ publicou uma revisão sistemática com a atualização das evidências científicas com relação a TRE para DF. Os autores avaliaram a eficácia e a segurança da TRE em comparação com outras intervenções, placebo ou nenhuma intervenção, para tratar DF. O critério de seleção foi ensaios clínicos randomizados com alfagalsidase ou betagalsidase no tratamento de pacientes diagnosticados com a doença. Foram incluídos 9 estudos na análise qualitativa e 7 na quantitativa. Os resultados principais estão descritos no quadro 3. Os autores concluíram que os ensaios que compararam a TRE com o placebo mostram melhora significativa a favor da TRE em relação a concentração endotelial de Gb3 e na qualidade de vida relacionada à dor.

Quadro 3 – Principais resultados da revisão sistemática da Cochrane de 2016¹⁷

Alfagalsidase X Placebo	Betagalsidase X Placebo	Alfagalsidase X Betagalsidase n =103
-------------------------	-------------------------	-----------------------------------------

<p>- concentração de Gb3 no plasma: DM = -2.07 (IC 95% - 6.64 a 2.50, n = 39).</p> <p>- dor medida pelo <i>McGill Pain Questionnaire</i>. Entre 5 e 6 meses uma diferença significativa a favor da alfacalsidase foi observada, DM = -2.10 (IC 95% - 3,92 a -0,28).</p> <p>- função renal: sem diferença significativa entre os grupos, final de tratamento = 6 meses) para clearance creatinina e clearance da inulina respectivamente, DM 10.30 (IC 95% -15.37 a 35.97) e DM -0,50 (IC 95%: -21,36 a 20,36)</p> <p>- parâmetro ecocardiográfico: fração de ejeção ventrículo esquerdo = DM 1,88 (IC 95% - 4,68 a 8,44), n = 14, sem diferença significativa entre os grupos.</p>	<p>- concentração de Gb3 no plasma: DM = -4,80 (IC de 95%: - 5,45 a -4,15)</p> <p>- mortalidade: não houve diferença significativa, RR 1,85 (IC 95%: 0,08 a 43,96)</p> <p>- função renal: sem diferença significativa no número de eventos entre grupos, RR 0,87 (IC 95% 0,37 a 2.04)</p> <p>- eventos cardíacos: sem diferença significativa entre grupos, RR 0,46 (IC 95%: 0,11 a 1,90).</p> <p>- eventos cerebrovasculares: sem diferença significativa entre grupos, RR 0.12 (IC 95% 0.01 a 2.48).</p> <p>- eventos adversos: sem diferenças significativas até 6 meses, RR 7.00 (IC 95% 0.92 a 53.36);</p>	<p>- concentração de Gb3 no plasma: mediana de 3,3 umol / l (1,45 a 6.42) e 3 umol/l (1.89 a 7.85) em 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente, para alfacalsidase, e uma mediana de 2,48 umol/l (1,40 a 3,93) e 2,23 umol / l (0,92 a 4,3) para 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente Para betagalsidase.</p> <p>- mortalidade: RR 3.00 (IC 95% 0,13 a 69,09), houve 1 morte na alfacalsidase (n=18) e nenhuma morte no grupo betagalsidase (n = 18).</p> <p>- função renal: insuficiência renal foi definida por um aumento acima de 33% de creatinina sérica = 2 participantes tiveram alteração em 24 meses e mais 1 após 30 meses.</p>
<p>qualidade da evidência avaliada pelos autores pelo Grade em média: muito baixa.</p>	<p>qualidade da evidência avaliada pelos autores pelo Grade: muito baixa.</p>	<p>qualidade da evidência avaliada pelos autores pelo Grade: muito baixa.</p>

DM = diferença de médias.

Em 2017 os mesmos autores da revisão da Cochrane de 2016 complementaram esta revisão publicando um novo artigo¹⁸ no qual foram selecionados 77 estudos de coorte envolvendo 15.305 participantes. As proporções agrupadas dos estudos foram as seguintes:

a) para complicações renais, alfacalsidase 15,3% [IC 95%: 0,048, 0,303; p = 0,0005]; betagalsidase 6% [IC 95% 0,04, 0,07; e pacientes não tratados 21,4% [IC 95%: 0,1522; 0,2835 p <0,0001]. As diferenças de efeito favoreceram a betagalsidase em comparação com pacientes não tratados e em relação a alfacalsidase;

b) para complicações cardiovasculares, alfacalsidase 28% [IC 95%: 0,07, 0,55; p <0,0001]; betagalsidase 7% [95% CI 0,05, 0,08;]; e pacientes não tratados 26,2% [IC 95%: 0,149, 0,394; p <0,0001]. As diferenças de efeito favoreceram a betagalsidase em comparação com pacientes não tratados;

c) para complicações cerebrovasculares, alfacalsidase 11,1% [IC 95% 0,058, 0,179; $p = 0,0024$]; betagalsidase 3,5% [IC 95%: 0,024, 0,046 $p = 0,4209$]; e pacientes não tratados 18,3% [IC 95%: 0,129; 0,245; $p < 0,0001$];

d) embora a taxa de mortalidade por todas as causas na análise primária tenha sido maior nos pacientes não tratados (10,8%), seguida de alfacalsidase (9%) e betagalsidase (4,4%), não houve diferença significativa entre os grupos (IC se sobrepuseram).

As diferenças de efeito favoreceram a betagalsidase sobre alfacalsidase ou pacientes não tratados. A betagalsidase está associada a uma incidência significativamente menor de eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares do que pacientes que não foram submetidos a TRE e a uma incidência significativamente menor de eventos cerebrovasculares do que pacientes tratados com alfacalsidase. A partir desses resultados, os autores concluíram que se pode recomendar o uso de betagalsidase para prevenir complicações de órgãos principais relacionados à DF¹⁸.

Apesar da TRE, a progressão da doença é observada em pacientes com DF. Arends et al¹⁹ realizaram um estudo como objetivo de identificar os fatores que prevêm a progressão da doença para subsidiar e refinar diretrizes sobre iniciação e término da TRE. Para estudar a associação de possíveis fatores prognósticos bioquímicos e clínicos com o curso da doença (eventos clínicos, progressão da doença cardíaca e renal), foram avaliados retrospectivamente 293 pacientes tratados de tres centros internacionais de excelência. Em conclusão, além do aumento da idade, do sexo masculino e do fenótipo clássico, uma progressão da doença mais rápida, em vigência da TRE é predita pela função renal, proteinúria e, em menor grau, pela fibrose cardíaca e hipertensão arterial.

Em 2009, a escassez de betagalsidase resultou na mudança para o tratamento com alfacalsidase para muitos pacientes com DF. A partir desta condição foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de dados existentes no período de julho de 2009 a setembro de 2015 por Pisani et al²⁰. Foram analisados os seguintes parâmetros: eventos clínicos, alterações na função ou estrutura dos órgãos, sintomas relacionados a doenças, níveis plasmáticos de Gb3, e efeitos adversos. Foram incluídos 9 estudos ($n=217$) que mostraram apenas diferenças marginais na maioria dos parâmetros avaliados. Destes 9 estudos, 7 foram incluídos na meta-análise ($n=176$). Não houve alteração significativa após a mudança, na taxa de filtração glomerular, enquanto o índice de massa do ventrículo esquerdo, a dimensão da parede posterior do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção foram significativamente reduzidos ao longo do tempo. Os dados mostraram que a mudança para alfacalsidase foi bem tolerada e associada a condições clínicas estáveis. Limitações: tamanho da amostra e heterogeneidade de dados basais relacionadas a raridade da doença, e o autor principal é consultor do fabricante de alfacalsidase.

A mortalidade cardiovascular (MCV) é a principal causa de morte na DF. Finn et al²¹ avaliaram o risco da MCV e possíveis preditores em pacientes com DF em TRE, em 99 pacientes que foram tratados com alfa-galactosidase, com média de acompanhamento de 5,88 anos. A MCV foi significativamente maior em pacientes com início tardio da TRE, aumento do índice de massa ventricular esquerda, na presença de doença coronariana e insuficiência renal grave. Início tardio da TRE e doença coronariana são preditores independentes da MCV. Corroborando estes achados Linhart et al²² concluíram que o início da TRE logo após o aparecimento dos sintomas está associada com melhores resultados renais e cardiovasculares.

A partir do Registro de Fabry (banco de dados mundial financiado pela Genzyme) foi realizado um estudo longitudinal por Hopkin et al²³ que analisou dados de pacientes para determinar a incidência e o tipo de eventos clínicos graves após o início da TRE com beta-galactosidase, bem como fatores de risco associados à ocorrência desses eventos. Os eventos graves avaliados foram diálise crônica, transplante renal, eventos cardíacos, acidente vascular cerebral e morte, e o seguimento médio do tratamento foi de 4,3 anos para homens e 3,2 anos para mulheres. Entre os homens, os eventos cardíacos foram os eventos mais comuns, seguidos por insuficiência renal, acidente vascular cerebral e morte não cardíaca. Entre as mulheres, os eventos cardíacos também foram mais comuns, seguidos de acidente vascular cerebral e eventos renais. Aproximadamente 65% dos pacientes com eventos pré-TRE não apresentaram eventos subsequentes durante a TRE. Dos pacientes sem eventos pré-TRE, a maioria (84% dos homens, 92% das mulheres) permaneceu livre de eventos. Os pacientes com eventos graves na TRE já tinham um envolvimento mais avançado de órgãos devido a DF na linha de base²³. Limitações: por se tratar de um registro financiado pela Genzyme, só são incluídos pacientes em uso de beta-galactosidase; e o acompanhamento de 3 a 4 anos em média é pouco para estimar resultados da TRE em longo prazo.

Qualidade das evidências

Os estudos apresentaram heterogeneidade nas amostras (diferenças de sexo, idade e condição clínica) e nos desfechos clínicos para os quais os dados foram coletados, o que nos levou a avaliar a qualidade apenas pelos critérios descritos na tabela de evidências que se encontra no anexo1. Os resultados apresentados nos estudos selecionados variaram, em função do quadro clínico e da gravidade da doença. Ensaios adicionais são necessários para analisar os fatores de confusão

(potenciais vieses de seleção e informação) que poderiam impactar os desfechos. Diante dos resultados encontrados a qualidade da evidência foi classificada em **muito baixa**

6 RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

Não foram localizadas diretrizes nacionais. Algumas políticas e diretrizes foram localizadas por meio de busca manual:

1. NHS²⁴: identificada um contrato padrão de prestação de serviços por 12 meses para portadores da DF, para assegurar reembolso do tratamento. O contrato prevê TRE com alfa-galsidase ou beta-galsidase e adota as recomendações elaboradas pelo grupo: *Fabry Expert Group*, que é um painel internacional de clínicos com vasta experiência clínica de doença de Fabry.
2. Canadá - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH²⁵ em 2004 avaliou alfa e beta-galsidase. Os avaliadores não recomendaram a incorporação da tecnologia no sistema canadense de saúde pública devido ao alto custo do tratamento e da incerteza sobre os benefícios da TRE na DF.

7 CUSTOS

Não foram localizados registros de compras públicas no portal de compras governamentais. O preço definido como máximo de venda para compras pelo governo utilizando como referência a CMED²⁶ varia, conforme o ICMS de cada região, de R\$ 3.628,16 (PMVG 0%) a R\$ 4.535,20 (PMVG 20%) para o frasco-ampola de Alfa-galsidase 1 mg/ml; e de R\$ 7.842,41 (PMVG 0%) a R\$ 9.803,02 (PMVG 20%) para o frasco-ampola de Beta-galsidase de 35 mg (tabela atualizada em 21/09/2017). Para a apresentação de Beta-galsidase de 5 mg não foi localizado preço máximo definido na tabela CMED. O desconto para compras governamentais é o CAP que já está inserido no PMVG

Segundo dados do DLOG/Ministério da Saúde foram gastos em 2016 R\$ 70.480.385,74 com Alfa-galsidase e R\$ 31.496.843,61 com Beta-galsidase para atendimento a determinações judiciais.

No portal do Banco de Preços em Saúde²⁷ a última compra, por dispensa de licitação, registrada pelo Ministério da Saúde - Departamento de Logística em Saúde, em 26 de abril de 2017 para Alfa-galsidase 1mg/ml, foi de 11.663 frascos, a um preço unitário de R\$ 3.721,57 num valor total de R\$ 43.404.670,91.

Para Betagalsidase foram localizados registros de compras públicas no portal do Banco de Preços em Saúde²⁷ oriundos de processos judiciais. O preço unitário de aquisição pela Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul em 25 de julho de 2016 para betagalsidase frasco-ampola de 35 mg foi de R\$ 9.585,22, para compra de 1.080 unidades com um valor total de R\$ 10.352.037,60. O Departamento de Logística em Saúde adquiriu a mesma apresentação, por Dispensa de Licitação, em 04 de julho de 2017, pelo valor unitário de R\$ 9.448,69, 12 unidades, num valor total de R\$ 207.871,18.

Estimativas de custo mensal de tratamento

Base para cálculo: paciente com doença de Fabry pesando 70Kg; menor preço unitário localizado nos bancos de preços citados acima.

alfagalsidase 3,5 mg/ 3,5 ml - 0,2 mg / kg, infusão intravenosa a cada duas semanas.

Betagalsidase 35 mg - 1 mg / kg, infusão intravenosa a cada duas semanas.

Quadro 4 – Estimativa de custo de tratamento por 30 dias

Alfagalsidase 3,5 mg	Betagalsidase 35 mg
Para paciente com 70 Kg serão necessários 14mg equivalente a 4 frascos/ dose. Infusão a cada 15 dias = 8 frascos por mês	Para paciente com 70 Kg serão necessários 70mg equivalente a 2 frascos/ dose. Infusão a cada 15 dias = 4 frascos por mês
Menor preço unitário = R\$ 3.721,57 X 8 = R\$ 29.772,56	Menor preço unitário = R\$ 9.448,69 X 2 = R\$ 18.897,38

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ocorrência rara da doença representa um desafio para a obtenção de dados de eficácia. A terapia de reposição enzimática à base de alfaalgalosidase é mais propensa a ter taxas mais altas de eventos clínicos em comparação a betagalosidase. A betagalosidase está associada a uma incidência significativamente menor de eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares do que pacientes que não foram submetidos a TRE, e a uma incidência significativamente menor de eventos cerebrovasculares do que alfaalgalosidase.

A partir destas evidências que foram consideradas como de muito baixa qualidade pode-se recomendar o uso de betagalosidase para postergar complicações de órgãos principais relacionados à DF, porém o grau da evidencia é FRACO.

Quanto à preferência de uso entre a alfaalgalosidase e a betagalosidase, o balanço de riscos favorece a betagalosidase, comprovada numa revisão Cochrane¹⁸ que analisou mais de 15.000 doentes em uso de TRE.

O custo do tratamento no Brasil também favorece a betagalosidase (Fabrazyme- Genzyme) cerca de 63% inferior ao custo de tratamento com alfaalgalosidase (Replagal- Shire).

Finalmente o uso da betagalosidase ao invés da alfaalgalosidase pode trazer vantagens para o doente em terapia de reposição enzimática; benefício similar com menores taxas de eventos adversos graves e menor custo de tratamento.

Recomendação fraca a favor da Terapia de Reposição Enzimática (TRE)

Recomendação fraca a favor do uso da betagalosidase na TRE

Recomendação fraca contra o uso da alfaalgalosidase na TRE

9 REFERÊNCIAS

1. Mauer M, Kopp JB. Clinical features and diagnosis of Fabry disease. UpToDate. Última atualização 21 de outubro de 2016. Disponível em: www.uptodate.com . Acesso em 19 de setembro de 2017.
2. Portal da Associação Brasileira de Pacientes Portadores da Doença de Fabry e seus Familiares - ABRAFF. Disponível em: <http://www.fabry.org.br/> . Acesso em: 19 de setembro de 2017.

3. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122.
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249.
5. Houge G, Skarbøvik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125:1004.
6. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:236.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt> . Acesso em 20 de Agosto de 2017.
8. Brasil. Portal Brasil. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/portadores-de-doencas-raras-recebem-tratamento-pelo-sus> . Acesso em 20 de Agosto de 2017.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS. Brasília, 2014.
10. Mauer M, Kopp JB. Treatment of Fabry disease. UpToDate. Última atualização 8 de agosto de 2017. Disponível em: www.uptodate.com . Acesso em 19 de setembro de 2017.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351002112200721/?substancia=25925> . Acesso em 25 de agosto de 2017.
12. Replagal. Bula do medicamento. Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9853932013&pIdAnexo=1874428. Acesso em: 25 de agosto de 2017.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351045316200322/?nomeProduto=FABRAZYME> Acesso em 25 de agosto de 2017.
14. Fabrazyme. Bula do medicamento. Genzyme do Brasil Ltda. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9701292013&pIdAnexo=1867491. Acesso em: 25 de agosto de 2017.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. RADAR. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias>. Acesso em: 24 de setembro de 2017.
16. Reino Unido. Newcastle University. National Institute for Health Research – NIHR. Innovation Observatory. Disponível em: <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/migalastat-for-fabry-disease-update/> . Acesso em: 22 de setembro de 2017.

17. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016, Issue 7. Art. Nº CD00663. DOI: 10.1002/14651858. CD006663. pub4.
18. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. PLoS One. 2017 Mar 15;12(3):e0173358. doi: 10.1371/journal.pone.0173358. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28296917; PubMed Central PMCID: PMC5351840.
19. Arends M, Biegstraaten M, Hughes D.A, Mehta A, Elliott P.M, Oder D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. PLoS ONE (2017) 12:8 Article Number: e0182379. Date of Publication: 1 Aug 2017.
20. Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M, Spinelli L, Imbriaco M, Riccio E. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: A systematic review and meta-Analysis of the literature. Genetics in Medicine (2017) 19:3 (275-282). Date of Publication: 1 Mar 2017.
21. Finn V.M, Ferrari G.M, Reisin R, Neumann P, Rozenfeld P, Quieto P, et al. Cardiovascular mortality and potential predictors in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. Molecular Genetics and Metabolism (2017) 120:1-2 (S46). Date of Publication: 1 Jan 2017.
22. Linhart A, Hughes D, Gurevich A, Joseph A, Kerstens R, Feriozzi S. Prompt agalsidase alfa therapy initiation after symptom onset is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in the Fabry Outcome Survey. Molecular Genetics and Metabolism (2017) 120:1-2 (S85). Date of Publication: 1 Jan 2017.
23. Hopkin R.J, Cabrera G, Charrow J, Lemay R, Martins A.M, Mauer M, et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. Molecular Genetics and Metabolism (2016) 119:1-2 (151-159). Date of Publication: 1 Sep 2016
24. England. National Health Service. 2013/14 NHS Standard Contract for Lysosomal Storage Disorders Service (Children). E06/S(HSS)/c. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/06/e06-lyso-stor-dis-child.pdf> . Acesso em 20 de setembro de 2017.
25. Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH. Reports. Alglucosidase. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Myozyme_June-14-2007_e.pdf . Acesso em 20 de setembro de 2017.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico - CMED. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos> . Acesso em: 22 de setembro de 2017.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Economia da Saúde (CGES). Departamento da Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento (DESID). Secretaria Executiva (SE), do Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/banco-de-precos-em-saude> . Acesso em: 30 de setembro de 2017.

ANEXO I

Tabela de Evidências - Alfagalsidase e Betagalsidase

Contexto: Terapia de reposição enzimática com alfa-galactosidase ou beta-galactosidase é o tratamento específico para doença de Fabry. Neste contexto pretende-se avaliar a eficácia e segurança de alfa e beta-galactosidase comparado a placebo ou história natural da doença ou ainda um frente ao outro
OBSERVAÇÃO: o número colocado no campo *nº de estudos* e no início de cada explicação equivale ao número da referência.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Mortalidade cardiovascular (seguimento: média 6 anos; avaliado com: (%))									
1	estudos observacionais	grave ^a	não grave	não grave	grave ^a	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	O risco de morte cardiovascular foi de 8% (8/99 pacientes com IC 95%: 4-15%) que equivale a 1,36% por ano de acompanhamento médio. Principais causas foram morte súbita em 4/8 (50%); acidente vascular encefálico em 3/8 (37,5%) e outros 1/8 (12,5%)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO ³
Mortalidade por todas as causas (seguimento: média 4 anos; avaliado com: (%))									
2	estudos observacionais	grave ^b	grave ^c	muito grave ^d	grave ^c	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	alfagalsidase: 6 estudos de coorte (n = 344), 9% [IC 95%: 0,03, 0,16]; betagalsidase: 2 estudos de coorte (n = 1,053), 4,4% [IC 95%: 0,002; 0,201] e pacientes não tratados: 6 estudos de coorte (n = 812), 10,8% [IC 95% 0,0205, 0,2521]	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO ²
Complicações renais (seguimento: média 4 anos; avaliado com: (%))									

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	estudos observacionais	grave ^b	grave ^c	muito grave ^d	grave ^c	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	alfagalsidase: 6 estudos de coorte (n= 168), 15,3% [IC 95%: 0,048, 0,303]; betagalsidase: 1 coorte (n = 1.044), 6% [IC 95% 0,04, 0,07]; e pacientes não tratados: 11 estudos de coorte (n = 1.698), 21,4% [IC 95% 0,1522, 0,2835]	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO ²
Complicações cardiovasculares (seguimento: média 4 anos; avaliado com: (%))									
2	estudos observacionais	grave ^b	grave ^c	muito grave ^d	grave ^c	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	alfagalsidase: 4 estudos de coorte (n = 524), 28% [IC 95%: 0,07, 0,55]; betagalsidase: 3 estudos de coorte (n = 1.069), 7% [IC 95% 0,05, 0,08]; e pacientes não tratados: 14 estudos de coorte (n = 5.854), 26,2% [IC 95%: 0,149; 0,394]	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO ²
Complicações cerebrovasculares (seguimento: média 4 anos; avaliado com: (%))									
2	estudos observacionais	grave ^b	não grave ^c	muito grave ^d	grave ^c	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	alfagalsidase: 7 estudos de coorte (n = 461), 11,1% [IC 95% 0,058, 0,179]; betagalsidase: 3 estudos de coorte(n = 1.062), 3,5% [IC 95%: 0,024; 0,046]; e pacientes não tratados: 15 estudos de coorte (n = 5.544), 17,8% [IC 95% 0,123, 0,240]	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO ²
Complicação cardiovascular (seguimento: média 4 anos; avaliado com: (%))									

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
3	estudos observacionais	grave ^e	grave ^f	não grave	grave ^g	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	eventos nos homens pré- terapia com betagalsidase = 9% ; com terapia em curso =9% eventos nas mulheres pré- terapia com betagalsidase = 9% ; com terapia em curso =7%	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO ¹
Complicação renal (seguimento: média 4 anos; avaliado com: (%))									
3	estudos observacionais	grave ^e	grave ^f	não grave	grave ^g	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	eventos nos homens pré- terapia com betagalsidase = 15% ; com terapia em curso =7% eventos nas mulheres pré- terapia com betagalsidase = 3% ; com terapia em curso =2%	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO ¹
Complicação cerebrovascular (seguimento: média 4 anos; avaliado com: (%))									
3	estudos observacionais	grave ^e	grave ^f	não grave	grave ^g	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	eventos nos homens pré- terapia com betagalsidase = 8% ; com terapia em curso =5% eventos nas mulheres pré- terapia com betagalsidase = 7% ; com terapia em curso =3%	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO ¹
Mortalidade (exceto as de causa cardiovascular) (seguimento: média 4 anos; avaliado com: (%))									
3	estudos observacionais	grave ^e	grave ^f	não grave	grave ^g	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	eventos nos homens com (betagalsidase) terapia em curso =4% eventos nas mulheres com (betagalsidase) terapia em curso =1%	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO ¹

CI: Confidence interval

Explanations

- a. 1. viés de seleção, pacientes consecutivos com heterogeneidade clínica.
- b. 2. viés de seleção, tamanho da amostra por ser doença rara, heterogeneidade clínica dos pacientes. viés de informação - revisão da literatura em coortes retrospectivas.
- c. 2. estudos heterogêneos, e alguns não realizaram análise estatística a que se propuseram
- d. 2. os desfechos foram medidos em estudos de coorte clínicas com análise de proporção. Não foi realizada comparação direta
- e. 3. viés de seleção (pacientes voluntários), heterogeneidade clínica dos pacientes
- f. 3. sem avaliação de heterogeneidade clínica dos pacientes
- g. 3. intervalo de confiança não foi estimado

References

1. . Finn V.M, Ferrari G.M,Reisin R,Neumann P,Rozenfeld P,Quieto P,et al. Cardiovascular mortality and potential predictors in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* ; 2017.
2. El Dib R, Gooma H,Ortiz A,Politei J,Kapoor A,Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *Plos One*; 2017.
3. Hopkin R.J, Cabrera G,Charrow J,Lemay R,Martins A.M,Mauer M,et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. *Molecular Genetics and Metabolism* ; 2016.



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. 00470/2019/CONJUR-MS/CGU/AGU

NUP: 00737.013511/2016-52

INTERESSADOS: COORDENAÇÃO GERAL DE ACOMPANHAMENTO JURIDICO

ASSUNTOS: ATIVIDADE MEIO

1. Aprovo o PARECER REFERENCIAL nº 00009/2019/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, que em síntese prevê:

- o a) o medicamento **ALFAGALSIDASE (FABRAZYME®)** para o tratamento da Doença de Fabry possui registro na ANVISA, porém não é incorporado ao Sistema Único de Saúde - SUS;
- o b) a não incorporação do fármaco se deu em razão de que os estudos existentes não são capazes de atestar sua eficácia e segurança, bem como diante da incerteza de benefício relevante para o paciente: sobrevida global e qualidade de vida e do risco aumentado de eventos adversos graves;
- o c) o SUS oferece outras alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Fabry, na tentativa de oferecer uma qualidade de vida melhor ao paciente, já que a doença em questão não tem cura, o que reforça ainda mais a tese de não se trata de mera omissão legislativa ou executiva dos órgãos em fornecer o fármaco, mas sim de critérios técnicos e legais que obstam sua inclusão no sistema público de saúde;
- o d) consoante entendimento firmado pelo Superior Tribunal de Justiça no REsp 1.657.156/RJ, a concessão de medicamentos não incorporados em atos normativos do SUS exige a presença cumulativa dos seguintes requisitos:

d.1) 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;

d.2) Incapacidade financeira do paciente de arcar com o custo do medicamento prescrito; e

d.3) Existência de registro do medicamento na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), observados os usos autorizados pela agência.

3. Reitero a orientação contida no item 102 do PARECER REFERENCIAL nº 00009/2019/CONJUR-MS/CGU/AGU, quanto à revogação do PARECER REFERENCIAL n. 00026/2017/CONJUR-MS/CGU/AGU e do PARECER REFERENCIAL n. 00028/2017/CONJUR-MS/CGU/AGU, todos encartados no presente NUP.

4. Nestes termos, ao Apoio Administrativo desta Consultoria Jurídica, para que providencie:

- o **a)** abrir tarefa 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;
- o **b)** abrir tarefa à Consultoria-Geral da União (CGU/AGU) e à Secretaria-Geral de Contencioso (SGCT) para ciência;
- o **c)** 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;
- o **d)** junte as manifestações no sistema SEI e encaminhe os autos à Secretaria Executiva - SE/MS, à SCTIE/MS, SAS/MS, SVS/MS e FNS/SE/MS, para ciência do presente Parecer Referencial e consequente aplicação imediata;
- o **e)** após a adoção das medidas acima, abrir tarefa via Sapiens à Chefe de Gabinete da CONJUR/MS, Meirileia Costa da Silva, que adotará as medidas necessárias a incluir o parecer no *site* da CONJUR/MS e da AGU.

Brasília, 22 de abril de 2019.

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) 00737013511201652 e da chave de acesso 754a33fb

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 227605467 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): CIRO CARVALHO MIRANDA. Data e Hora: 22-04-2019 17:56. Número de Série: 22394. Emissor: Autoridade Certificadora da Presidencia da Republica v5.
