



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0330/2018

Rio de Janeiro, 26 de abril de 2018.

Processo nº 5000875-80.2018.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 4º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento Rituximabe.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento do Hospital Universitário Antônio Pedro (pdf: 1_ANEXO2, fl. 12), emitido em 03 de janeiro de 2018, pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), o Autor apresenta **esclerose múltipla secundariamente progressiva**, tendo ocorrido piora do quadro neurológico, e estando restrito a cadeira de rodas e em uso de cateter vesical de demora por **bexiga neurogênica**. Devido à insuficiência renal crônica estágio IV (pré-dialítico) há contraindicação ao uso das drogas modificadoras de doença autorizadas pelo CEAF. Sendo assim, foi indicado o uso de **Rituximabe**, na dose de **1g** no 1º dia, após 15 dias e em seguida de 6/6 meses, objetivando evitar a progressão da doença. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **G35 – Esclerose múltipla**.

2. Conforme observado em Formulário Médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (pdf: 1 ANEXO2, fls. 14-18), emitido em 14 de março de 2018, pelo médico [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), o Autor apresenta **esclerose múltipla secundariamente progressiva e doença renal crônica estágio IV**. Foi indicado o uso do medicamento **Rituximabe 1000mg**, por via intravenosa, a cada seis meses, após duas doses iniciais com intervalo de 15 dias entre elas (**1000mg** cada). É necessária a realização dos seguintes exames: dosagem de CD-20 e rastreio infeccioso. O tratamento será realizado pelo período de um a dois anos. A eficácia do tratamento padronizado pelo SUS foi ruim; o Autor usou Betainterferona 1a de 2011 a 2014, sem boa resposta no controle da doença. Caso não seja submetido ao tratamento indicado pode ocorrer agravo da doença de base; qualquer novo surto da doença pode acometer a região medular ou cortical, levando a incapacidade permanente e risco de morte. O caso configura urgência, por se tratar de doença agressiva e ainda não controlada. Foram citadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **G35 – Esclerose múltipla**, e **N18 – Insuficiência renal crônica**.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

por diversas publicações, sendo a mais recente a Portaria GM nº 740, de 27 de março de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de financiamento e de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).

5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DA PATOLOGIA

1. A **esclerose múltipla (EM)** é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central, mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18-55 anos de idade, mas casos fora destes limites têm ocorrido. O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou paralisia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido¹. Esta doença evolui mediante surtos com sintomas motores, sensoriais e sensitivos com lapsos de normalidade que se agravam com o tempo, onde cada surto sintomático vai deixando sequelas que irão progredir, interferindo assim na capacidade de controlar a visão, locomoção, equilíbrio e até funções fisiológicas². Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR) ou surto-remissão (EM-SR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e **secundariamente progressiva (EM-SP)**¹.

2. A forma **secundariamente progressiva (EMSP)** está presente em 15 a 20% das formas de esclerose múltipla. Sua caracterização depende de análise retrospectiva, pois a confirmação da progressão mantida após seis meses é preconizada para sua definição.

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ESCLEROSE-MLTIPLA.pdf>>. Acesso em: 24 abr. 2018.

²LIMA, L.S. et al. Neuroplasticidade e sua intervenção na Esclerose Múltipla: desafios. II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SA9_ID486_01052017171825.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

Inicialmente, o curso apresenta-se como a forma de esclerose múltipla recorrente-remittente com posterior progressão, com ou sem surtos, discretas remissões e estabilizações. Há progressão contínua dos déficits independentemente da presença de surtos³.

3. A **doença renal crônica** consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). A fase IV corresponde à insuficiência renal severa ou clínica. Neste momento o paciente já sofre com a disfunção renal, e apresenta sinais e sintomas marcados de uremia. Dentre estes a anemia, hipertensão arterial, edema, fraqueza, mal-estar e os sintomas digestivos são os mais precoces e comuns. Corresponde à faixa de ritmo de filtração glomerular entre 15 e 29 mL/min/1,73m² ⁴.

4. A **bexiga neurogênica** é a denominação que se dá a uma disfunção vesical secundária a um comprometimento do sistema nervoso que pode ser congênito ou adquirido. A complicação mais comum da bexiga neurogênica é a infecção urinária e a mais grave é a deterioração da função renal. Essas complicações são resultado de estase urinária residual, com aumento da pressão vesical para as vias urinárias superiores, favorecendo as infecções urinárias e o desenvolvimento de refluxo vesico-ureteral com futura deterioração renal⁵. Dentre as alternativas de tratamento, destaca-se o cateterismo intermitente, o cateterismo de demora e o uso de coletores urinários (dispositivo para incontinência urinária). Pode ser de dois tipos: hipoativa ou hiperativa⁶.

DO PLEITO

1. O **Rituximabe** é um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno CD-20 dos linfócitos B, iniciando reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. São possíveis os seguintes mecanismos para a lise celular: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpo e indução de apoptose. Está indicado para o tratamento de Linfoma não Hodgkin, Artrite Reumatoide, Leucemia Linfóide Crônica, Granulomatose com Poliangeite (Granulomatose de Wegener) e Poliangeite Microscópica⁷.

III – CONCLUSÃO

1. O medicamento pleiteado **Rituximabe possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e **integra** a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)⁸.

³ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA. Recomendações Esclerose Múltipla. Ed. OmniFarma, 1ª ed., São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://neurologiahu.ufsc.br/files/2012/08/Manual-de-recomenda%C3%A7%C3%B5es-da-ABN-em-Esclerose-M%C3%BAltipla-2012.pdf>>. Acesso em: 24 abr. 2018.

⁴ JUNIOR, J.E.R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 26 (3 suppl 1), n. 3, 2004. Disponível em: <http://www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1183>. Acesso em: 24 abr. 2018.

⁵ FURLAN, M.; FERRIANI, M.; GOMES, R. O Cuidar de Crianças Portadoras de Bexiga Neurogênica: representações sociais das necessidades das crianças e suas mães. Revista Latino-americana de Enfermagem, Ribeirão Preto, v.11, n.6, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0104-11692003000600010&lng=en&nrm=iso&lng=pt>. Acesso em: 24 abr. 2018.

⁶ MAGALHÃES, A. M.; CHIOCHETTA, F. V. Diagnósticos de Enfermagem para Pacientes Portadores de Bexiga Neurogênica. Revista Gaúcha de Enfermagem, Porto Alegre, v. 23, n. 1, p. 6-18, jan. 2002. Disponível em: <seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/download/4383/2335>. Acesso em: 24 abr. 2018.

⁷ Bula do medicamento Rituximabe (MabThera®) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26466752016&pldAnexo=4128025>. Acesso em: 24 abr. 2018.

⁸ BRASIL. Ministério da Saúde - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, Brasília – DF 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

2. **Rituximabe possui indicação clínica, que não consta em bula⁷**, para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como "off label".
3. O uso *off-label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada doença. Porém, isso não implica que seja incorreto. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia do quadro clínico do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar⁹.
4. Salzer e colaboradores (2016) publicaram estudo retrospectivo observacional relativo à avaliação de eficácia e segurança da utilização do Rituximabe no tratamento da esclerose múltipla secundariamente progressiva, além de 557 de esclerose múltipla remittente-recorrente e 67 de esclerose múltipla primariamente progressiva. Durante o estudo, dos 198 portadores da forma secundariamente progressiva, apenas 16 abandonaram o tratamento por conta de efeitos adversos ou atividade da doença. Foi concluído que o estudo observacional descrito provê evidência de nível IV de que o Rituximabe é seguro e eficaz para tratamento da esclerose múltipla por até dois anos¹⁰.
5. Cumpre esclarecer que o Ministério da Saúde atualizou recentemente o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla¹**, estando incluídos os pacientes que apresentam a doença nas formas remittente recorrente e **secundariamente progressiva (exceto para utilização do medicamento Fingolimode, previsto apenas para os pacientes que apresentam a forma remittente recorrente)**. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde (SES-RJ) disponibiliza, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios preconizados pelo referido protocolo ministerial, e conforme o disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS (alterada recentemente pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018), os seguintes medicamentos, para tratamento da **esclerose múltipla na forma secundariamente progressiva: Betainterferona 1A [22mcg, 30mcg e 44mcg]; Betainterferona 1B [300mcg]; Acetato de Glatirâmer [20mg]; Azatioprina [50mg] e Natalizumabe [300mg]**.
6. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento Medicamentos Especializados (SIGME), da SES-RJ, verificou-se que o Autor **esteve cadastrado** no CEAF para recebimento do medicamento padronizado **Betainterferona 1A 6.000.000UI (30mcg) (injetável)**, com a última retirada efetuada em **04 de novembro de 2014**, no Polo Riofarnes. Segundo informações do SIGME, **em dezembro de 2014 o Autor tentou efetuar cadastro para retirada do medicamento Natalizumabe 300mg, mas foi descrita avaliação como "em exigência"**.
7. Foi relatado pelo médico assistente (pdf: 1_ANEXO2_fl. 12) que **"devido à presença de insuficiência renal crônica estágio IV (pré-dialítico) há contraindicação ao uso das drogas modificadoras da doença autorizadas por LME"**. Entretanto, cabe

⁹ Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Uso *off label* de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>. Acesso em: 24 abr. 2018.

¹⁰ SALZER, J., et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*, v. 87, n. 20, p. 2074-2081, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5109942/>>. Acesso em: 24 abr. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ASSESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

mencionar que, segundo o PCDT para tratamento da **esclerose múltipla**, para pacientes com falha terapêutica à **Betainterferona** ou Glatiramer ou Teriflunomida, é indicado o uso do Fingolimode. Sendo o Fingolimode contraindicado para o caso do Autor, por apresentar a **esclerose múltipla na forma secundariamente progressiva**, o medicamento indicado é o **Natalizumabe 300mg**.

8. Conforme mencionado no item 6 desta Conclusão, em dezembro de 2014 o Autor tentou efetuar cadastro para retirada do medicamento Natalizumabe 300mg, mas foi descrita avaliação como "em exigência", e o mesmo não efetuou retirada do medicamento.

9. Considerando que, conforme descrito na bula do medicamento **Natalizumabe**, não foram realizados estudos para determinar os efeitos da insuficiência renal ou hepática no tratamento com este medicamento, e o fato de o mecanismo de eliminação e os resultados de farmacocinética sugerirem que não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática¹¹, recomenda-se que o médico assistente reavalie a possibilidade de utilização do Natalizumabe 300mg no tratamento do Autor.

10. Acrescenta-se que em contato eletrônico (*e-mail*) com a **Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (SAFIE)**, da SES/RJ, em 24 de abril de 2018, foi informado que **Natalizumabe 300mg (frasco-ampola) encontra-se, no momento, com seu estoque regular.**

11. Tendo em vista o exposto, caso o médico assistente autorize o uso do Natalizumabe, para ter acesso, estando o Autor dentro dos critérios de inclusão, ele deverá atualizar seu cadastro junto ao CEAF, comparecendo à **Rua México, 128 – térreo – Centro – Rio de Janeiro, de 2ª a 6ªf, no horário de 9h às 14h** munido da seguinte documentação: Original e Cópia de Documento de Identidade ou da Certidão de Nascimento, Cópia do CPF, Cópia do Cartão Nacional de Saúde/SUS, Cópia do comprovante de residência, Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), em 1 via, emitido há menos de 60 dias, Receita Médica em 2 vias, com a prescrição do medicamento feita pelo nome genérico do princípio ativo, emitida há menos de 60 dias. Observar que o laudo médico será substituído pelo Laudo de Solicitação que deverá conter a descrição do quadro clínico do paciente, menção expressa do diagnóstico, tendo como referência os critérios de inclusão previstos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT do Ministério da Saúde, nível de gravidade, relato de tratamentos anteriores (medicamentos e período de tratamento), emitido há menos de 60 dias e exames laboratoriais e de imagem previstos nos critérios de inclusão do PCDT.

12. No que tange à disponibilidade do medicamento pleiteado no SUS, cumpre informar o **Rituximabe 500mg** é **fornecido** pela SES/RJ, através do CEAF, e conforme disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, que constitui as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS. Contudo, as doenças descritas em documentos médicos (pdf: 1_ANEXO2_fls. 12 e 14-18) não estão contidas no rol de doenças autorizadas para o recebimento deste medicamento, portanto, **inviabilizando que o Autor o receba por vias administrativas.**

13. Adicionalmente salienta-se que o medicamento **Rituximabe** até o momento **não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

¹¹ Bula do medicamento Natalizumabe (Tysabri®) por Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: <
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24355132017&pldAnexo=10356717
>. Acesso em: 24 abr. 2018.

5




GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

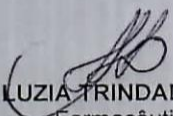
(CONITEC)¹², para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor - **esclerose múltipla secundariamente progressiva**.

É o parecer.

Ao 4º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.


JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF-RJ 22.383

FERNANDO ANTÔNIO DE ALMEIDA
GASPAR
Médico
CRM-RJ 52.52996-3
ID. 3047165-6


MARCIA LUZIA TRINDADE MARQUES
Farmacêutica
CRF-RJ 13615
ID. 5.004.792-2

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

¹²Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>. Acesso em: 24 abr. 2018.