



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0452/2019

Rio de Janeiro, 21 de maio de 2019.

Processo nº 5026585-68.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED].

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **14º Juizado Especial Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe 500mg** (Mabthera®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento médico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Evento 1_ANEXO2_pág. 10) e formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento 1_ANEXO4_págs. 2 a 7), emitidos em 22 de fevereiro e 21 de março de 2019, pelos médicos [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) e [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), a Autora, possui diagnóstico de **lúpus eritematoso sistêmico** com comprometimento predominantemente hematológico caracterizado pela presença de alargamento de mediastino, esplenomegalia, leucopenia e linfopenia desde 2017. Seu quadro clínico cursa com **púrpura trombocitogênica trombótica, artrite, derrame pleural e pericárdico, linfonodomegalia, nefrite com microangiopatia trombótica** e exames laboratoriais com anticorpo antinuclear (FAN) reativo, anti-SSA reagente e consumo de complemento. Elucida que são **manifestações graves e refratárias a pulsoterapia e micofenolato**. Esteve internada em novembro de 2017 gravemente enferma, respondendo ao tratamento com **Rituximabe** e micofenolato. Caso não seja submetida ao tratamento indicado, há risco de evoluir para linfoma, risco de evoluir para doença renal crônica e risco de óbito por descompensação hematológica. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas**. Desta forma, foi prescrito o seguinte plano terapêutico com previsão de uso de 2 a 3 anos, conforme a resposta clínica:

- **Rituximabe 1g** – aplicar 4 frascos, via intravenosa (IV) de 6/6 meses. Correr em 3 horas.
- Micofenolato de mofetila 500mg – 3 comprimidos pela manhã e 3 comprimidos à noite.

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, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro de 2018, dispõe,



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

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, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas 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/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. O **lúpus eritematoso sistêmico (LES)** é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua etiologia permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. O diagnóstico é estabelecido a partir da presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, em qualquer momento da vida dos pacientes, propostos pelo American College of Rheumatology (ACR), que são: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlcera oral, artrite, serosite (pleurite ou pericardite), alteração renal, alteração neurológica, alterações hematológicas, alterações imunológicas e anticorpo antinuclear (FAN)¹.
2. O comprometimento renal no **LES** é frequente e resulta de deposição de complexos imunes e da infiltração de linfócitos a nível glomerular, tubulointerstitial e vascular, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, mas claramente, multifactoriais. A manifestação da **nefrite lúpica** varia com sexo, idade e raça e os sinais sugestivos de nefropatia podem aparecer em qualquer fase de evolução da doença².

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria SAS/MS nº 100, de 07 de fevereiro de 2013. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistêmico.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2019.

² SANTOS-ARAÚJO, C., PESTANA, M. Tratamento da nefrite lúpica. Acta Med Port. v. 21, n. 3, p.259-272, 2008.

Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/783/460>>. Acesso em: 27 set. 2018.



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

3. A **púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)** é uma doença rara e fatal que deve ser diagnosticada e tratada prontamente a fim de se obter melhor resposta terapêutica. Clinicamente caracteriza-se por uma pêntade clássica constituída por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alterações neurológicas, insuficiência renal e febre³.

4. As **microangiopatias trombóticas (MATs)** são condições caracterizadas por oclusão microvascular generalizada por trombos de plaquetas, trombocitopenia, e anemia hemolítica microangiopática⁴.

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 Reumatóide, Leucemia Linfóide Crônica, Granulomatose com Poliangeite (Granulomatose de Wegener) e Poliangeite Microscópica⁵.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe 500mg apresenta indicação clínica que não consta em bula**⁵, para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – **lupus eritematoso sistêmico** com quadro clínico de púrpura trombocitogênica trombótica e nefrite com microangiopatia trombótica. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.

2. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁶.

3. Ressalta-se que um aspecto imunológico fundamental no **LES** é a participação das células B na atividade da doença. O **Rituximabe** é um anticorpo monoclonal quimérico contra o CD20, um antígeno expresso nas células B. O uso do **Rituximabe** no LES teve seu primeiro caso relatado em 2009 e, desde então, é utilizado *off-label* em alguns casos específicos

³ Púrpura trombocitopênica trombótica - remissão completa em paciente com mau prognóstico após tratamento com plasmaférese terapêutica e rituximabe. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 30, n. 1, p. 71-74. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30n1/a20v30n1.pdf>>. Acesso em: 21 mai. 2019.

⁴ Microangiopatias trombóticas: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. Brazilian Journal of Nephrology, v. 32, n. 3, p. 303-315, 2010. Disponível em: <<http://www.bjn.org.br/details/1235/pt-BR/microangiopatias-tromboticas-purpura-trombocitopenica-trombotica-e-sindrome-hemolitico-uremica>>. Acesso em: 21 mai. 2019.

⁵ 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=7418992018&IdAnexo=10702425>. Acesso em: 21 mai. 2019.

⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. Registro de medicamentos. Como a Anvisa vê o 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: 20 mai. 2019.



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

de doenças autoimunes, demonstrando eficácia. O **Rituximabe** é utilizado como **tratamento eficaz para os pacientes com LES refratários ao uso de medicamentos convencionais, que buscam novas alternativas de tratamento, que possam garantir melhor qualidade de vida a eles**⁷.

4. A literatura também apresenta o uso do **Rituximabe** no tratamento de pacientes com **microangiopatias trombóticas e púrpura trombocitopênica trombótica – condições clínicas também presentes**, com resultados clínicos positivos^{3,4}.

5. Quanto à disponibilização no âmbito do SUS, cabe informar que o **Rituximabe 500mg é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e **conforme o disposto** na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e Portaria nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 (e suas atualizações), que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS.

6. Com base no exposto acima, cabe esclarecer que os medicamentos do CEAF **somente serão autorizados e disponibilizados** para as doenças descritas na Classificação Estatística Internacional de Problemas e Doenças Relacionadas à Saúde (CID-10) autorizadas.

7. Assim, elucida-se que a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) atribuída a Autora: **M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas não está contemplada** para a dispensação do medicamento pleiteado **Rituximabe**. Portanto, nesse caso, **por vias administrativas, o acesso ao medicamento é inviável**.

8. O Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico**¹ e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) **disponibiliza**, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os seguintes medicamentos: **Hidroxicloroquina 400mg; Azatioprina 50mg; Ciclosporina 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e 100mg/mL (solução oral); Danazol 100mg e Metotrexato 2,5mg (comprimido) e 25mg/mL (solução injetável – ampola de 2mL)**. A SES/RJ disponibiliza ainda, também pelo CEAF, os medicamentos **Micofenolato de Mofetila 500mg e Micofenolato de Sódio 360mg**.

9. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME), da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, verificou-se que a **Autora solicitou cadastro** no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em 05 de junho de 2018 para a retirada do medicamento **Micofenolato de Mofetila**. Porém, sua solicitação encontra-se em exigência desde 12 de junho de 2018.

10. Embora a médica assistente tenha relatado que a Autora **foi refratária a pulsoterapia e micofenolato** (Evento 1_ANEXO2_págs. 13 – 14 e 19 – 23), os documentos médicos anexados ao Processo **não mencionam tratamento prévio ou condição clínica que contraindique** os demais medicamentos ofertados pelo SUS – Hidroxicloroquina, Azatioprina, Ciclosporina, Danazol e Metotrexato. **Desse modo, solicita-se que a médica assistente avalie a possibilidade de utilizar os medicamentos padronizados pela SES/RJ para o tratamento da Autora**.

11. Elucida-se ainda que o medicamento pleiteado **Rituximabe 500mg** até o momento **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

⁷ MACHADO, R.I.L.; *et al.* Utilização do Rituximabe como tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico: avaliação retrospectiva. Einstein, v.1, n.12, p.36-41, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v12n1/pt_1679-4508-eins-12-1-0036.pdf>. Acesso em: 21 mai.2019.



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

do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)⁸ para o tratamento do quadro clínico da Autora - **Lúpus eritematoso sistêmico**.

12. Com relação a contra-indicação do Rituximabe, conforme consta em bula, este medicamento é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a proteínas murinas ou a qualquer um dos seus excipientes; em pacientes gravemente imunocomprometidos e com insuficiência cardíaca grave⁵.

13. Em relação ao risco de dano irreparável ou de difícil reparação à saúde da Autora, ante a demora do fornecimento do medicamento pleiteado, informa-se que a Autora apresenta doenças crônicas, contudo passíveis de complicações agudas, caso não sejam tratadas. A médica assistente relata que "...o quadro hematológico grave pode gerar insuficiência de medula óssea com subsequente sangramento, infecção grave e morte..." e ainda acrescenta que, caso não seja submetida ao tratamento indicado, há "...risco de evoluir para linfoma, risco de óbito por descompensação hematológica e risco de evoluir para doença renal crônica...".

É o parecer.

Ao 14º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

FERNANDA CHAGAS MARQUES
Enfermeira
COREN-RJ 291.656
ID.:5.001.347-5

RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF-RJ 8626
Mat.: 5516-0

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

⁸Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>. Acesso em: 21 mai.2019.