



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0839/2019

Rio de Janeiro, 29 de agosto de 2019.

Processo nº 5007902-23.2019.4.02.5120, ajuizado
por [REDACTED]
representada por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 2ª Vara Federal de Nova Iguaçu, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com Formulário Médico da Defensoria Pública da União, documento do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (Evento1_INIC1, págs. 20 a 23 e Evento1_OUT2, pág. 3), emitidos em 10 e 18 de julho de 2019, pela dermatologista [REDACTED] a Autora apresenta **Penfigoide da Membrana Mucosa**. O parecer do Serviço de Oftalmologia descreveu simbléfaro total no olho esquerdo, poupando córnea central no olho direito; estágio III de Foster. Relata que a Autora foi submetida ao esquema de pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida (total de 4 pulsos com previsão de 6). Embora a rápida resposta seja usualmente notada uma vez iniciado o tratamento, na Autora, a doença está em progressão para amaurose no olho direito. Assim, indica o medicamento **Rituximabe** 645mg/semana (04 frascos/mês); 4-12 ciclos. Caso não seja submetida ao tratamento indicado há risco de cegueira. É informado que o medicamento **Rituximabe** não pode ser substituído por outro medicamento disponível no Sistema Único de Saúde. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **L12.1 – Penfigoide cicatricial**.

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, 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 5.743, de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

6. A Portaria Gabinete nº137/2017 de 03 de junho de 2017, da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de Nova Iguaçu dispõe a instituição da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME - Nova Iguaçu.

DO QUADRO CLÍNICO

1. O **penfigoide cicatricial (PC)** é definido como doença autoimune, inflamatória e crônica, em que bolhas subepiteliais são identificadas no exame microscópico. Tais bolhas surgem quando autoanticorpos são produzidos contraantígenos, principalmente o epeligrin. Quando há o envolvimento da conjuntiva ocular, observa-se que, em 15% dos casos, há perda da visão devido à formação de fibrose subconjuntival, que progride para inflamação e erosão da conjuntiva. As tentativas de cura levam a cicatrizes que tendem a unir a conjuntiva ocular com a palpebral, fato denominado de simbléforo, podendo haver inversão da pálpebra, ou seja, entrópio. As cicatrizes podem obstruir as aberturas das glândulas lacrimais, proporcionando produção deficiente de lágrimas e maior produção de ceratina, progredindo para a ceratinização da córnea, culminando em amaurose (perda completa da visão)¹.

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 Microscópica².

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente convém salientar que **penfigoide da membrana mucosa ocular** corresponde a uma cicatrização progressiva, bilateral e crônica associada à retração da conjuntiva com opacificação da córnea. Nestes pacientes, o uso de lágrimas artificiais e epilação, crioepilação ou eletroepilação dos cílios invertidos pode aumentar o conforto e reduzir o risco de infecção ocular, cicatrização corneana secundária da córnea e diminuição da visão. Na triquiase, cicatrização conjuntival ou opacificação da córnea ou nos defeitos não cicatrizantes do epitélio da córnea indica-se imunossupressão sistêmica³.

2. De acordo com livro eletrônico publicado em 2019, no tratamento do quadro clínico mencionado, no caso de acometimento ocular leve a moderado, pode ser considerado o uso de corticoides sistêmicos isoladamente ou em combinação com dapsona. Como o olho seco é comum em pacientes com penfigoide ocular, o uso frequente de lubrificantes é recomendado. Para doença ocular severa ou rapidamente progressiva envolvendo mucosa ocular, nasofaríngea ou anogenital, uma combinação de corticosteroides sistêmicos associados a um agente imunossupressor tem sido recomendados. Agentes imunossupressores que têm se mostrado eficazes incluem azatioprina, micofenolato de mofetila ou ciclofosfamida. Foi observado

¹ SANTOS, T. S., et al. A importância do diagnóstico precoce do penfigoide cicatricial: relato de caso. Odontologia Clínica-Científica, v. 9, n. 1, 2010. Disponível em: < http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1677-38882010000100015&script=sci_arttext>. Acesso em: 27 ago. 2019.

² Bula do medicamento Rituximabe (MabThera®) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firm/VisualizarBula.asp?pNuTransacao=3847852019&pIdAnexo=11147897>. Acesso em: 29 ago. 2019.

³ MANUAL MSD. Versão para Profissionais de Saúde. Penfigoide da membrana mucosa ocular. Disponível em: < <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbi-os-oftalmol%C3%B3gicos/doen%C3%A7as-da-conjuntiva-e-esclera/penfigoide-da-membrana-mucosa-ocular?query=Penfigoide%20da%20membrana%20mucosa>>. Acesso em: 29 ago. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

sucesso no tratamento com imunoglobulina; inibidores de TNF-alfa também tem sido utilizados. Foi relatado que o **Rituximabe** tem sido utilizado isoladamente ou como terapia adjuvante⁴.

3. Foi verificado estudo publicado em 2016 no qual foi avaliada a utilização do **Rituximabe** combinado à terapia convencional no tratamento de pacientes com **penfigoide da membrana mucosa**. No referido artigo foi mencionado que 24 pacientes foram tratados com **Rituximabe** e 25 apenas com imunossupressão convencional. 100% dos pacientes no grupo **Rituximabe** alcançou controle da doença comparado a 40% no grupo convencional, com média para o controle da doença de 10.17 meses e 37.7 meses. Eventos adversos foram observados em 33% dos pacientes após o uso do **Rituximabe** e 48% dos pacientes no grupo convencional. No entanto, limitações relatadas no estudo foram que a dosagem do **Rituximabe** não foi uniforme nos grupos avaliados, e os dois grupos não foram idênticos em relação à severidade da doença, além de não terem sido randomizados⁵.

4. Em estudo publicado em 2017 foram relatados resultados de 32 pacientes portadores de **penfigoide cicatricial ocular**, que receberam tratamento em monoterapia com **Rituximabe** ou **Rituximabe** em combinação com tratamento imunomodulador adicional. 26 pacientes atingiram remissão clínica total, com remissão sustentada média de 24.5 meses (de 9 a 84 meses). Em apenas 6 pacientes foi utilizado **Rituximabe** em monoterapia, em 14 pacientes em combinação com imunoglobulina intravenosa e em 6 pacientes associado a imunoglobulina intravenosa e/ou outros imunomoduladores. Foi concluído que os dados retrospectivos relatados sugeriam que o **Rituximabe** é eficaz e bem tolerado quando incluído para tratamento do quadro clínico mencionado. No entanto, estudos controlados são necessários para identificar o papel do **Rituximabe** no arsenal terapêutico, especialmente com relação à dose adequada e duração do tratamento⁶.

5. Tendo em vista o exposto, cabe elucidar que este Núcleo não verificou embasamento científico suficiente para indicação da utilização do pleito **Rituximabe** no tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora – penfigoide cicatricial (Evento1 INIC1, págs. 20 a 23 e Evento1 OUT2, pág. 3).

6. Quanto à disponibilização pelo SUS, informa-se que **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.

7. Com base no descrito 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.

8. Assim, elucidada-se que a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) **L12.1 – Penfigoide cicatricial** e ainda a situação clínica declarada para o Autor, a saber: **Penfigoide da Membrana Mucosa (Evento1 INIC1, págs. 20 a 23 e Evento1 OUT2, pág. 3)**, não estão autorizadas para o recebimento do medicamento pleiteado **Rituximabe 500mg, sendo o acesso a este, por vias administrativas, inviável.**

9. Destaca-se que o **Rituximabe** até o momento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC para o tratamento do **Penfigoide cicatricial**, quadro clínico apresentado pela Autora⁷.

⁴ TOLAYMAT, L.; HALL, M. R. Cicatricial Pemphigoid. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526120/>>. Acesso em: 28 ago. 2019.

⁵ MALEY, A., et al. Rituximab combined with conventional therapy versus conventional therapy alone for the treatment of mucous membrane pemphigoid (MMP). J Am Acad Dermatol, v. 74, n. 5, p. 835-840, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936298>>. Acesso em: 29 ago. 2019.

⁶ YOU, C., et al. Rituximab in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: a retrospective cohort study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, v. 255, n. 6, p. 1221-1228, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28154932>>. Acesso em: 29 ago. 2019.

⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>. Acesso em: 29 ago. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

10. Por fim salienta-se que, até o momento, o Ministério da Saúde não publicou Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁸, que verse sobre a **Penfigoide cicatricial** – quadro clínico que acomete a Autora e, portanto, não há nas listas oficiais de medicamentos do SUS, opções da mesma classe terapêutica do pleito que possam ser implementados nestas circunstâncias.

É o parecer.

À 2ª Vara Federal de Nova Iguaçu, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

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


JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF-RJ 22.383


MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

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

⁸BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes> >. Acesso em: 29 ago. 2019.