



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0944/2019

Rio de Janeiro, 14 de novembro de 2019.

Processo nº 5073873-12.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

[REDACTED], neste ato representado por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe 500mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ (Evento1_ANEXO2_págs. 10 – 13 e Evento1_ANEXO3_pág. 1), emitidos em 03 de julho, 08 de agosto e 11 de setembro de 2019, pela médica [REDACTED], a Autora apresenta **lúpus eritematoso sistêmico** há 4 anos, atualmente com atividade da doença com **comprometimentos hematológico, renal (nefrite) e pericárdico refratários aos tratamentos disponíveis (corticoides, ciclofosfamida, micofenolato)**. Diante disso, pelo risco de progressão da doença com risco de anemia grave, imunossupressão, possibilidade de hemodiálise permanente pela lesão renal, tem indicação de tratamento com **Rituximabe**. Este medicamento está indicado para controle das manifestações do lúpus e melhora da doença, redução do risco de lesões permanentes e redução do risco de morte. Segundo relato da médica assistente, o **Rituximabe** pode ser empregado para o tratamento da **nefrite lúpica refratária ao tratamento com os medicamentos de primeira linha (ciclofosfamida e micofenolato)**, que é o caso da Autora. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M32 – Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico]**. Desta forma, foi prescrito:

- **Rituximabe 500mg** – administrar por via intravenosa duas ampolas na semana 1 e, após 15 dias, duas ampolas (1 grama -- 2 doses com intervalo de 15 dias).

2. Conforme observado em Formulário Médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento1_ANEXO4_págs. 2 – 6), preenchido em 30 de agosto de 2019 pela médica supramencionada, a Autora apresenta **lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica e hipertensão arterial sistêmica**, sendo indicado o uso de **Rituximabe**, dois frascos a cada 15 dias, com possibilidade de nova administração após seis meses. A Autora já foi tratada com medicamentos disponibilizados pelo SUS, **sem resposta adequada**. Caso não seja submetido ao tratamento indicado **pode ocorrer insuficiência renal progressiva com perda permanente da função renal e necessidade de terapia de substituição renal (diálise ou transplante), anemia progressiva com impacto na qualidade de vida (fraqueza, fadiga), necessidade de hemotransfusão, risco de insuficiência cardíaca, redução do número de plaquetas com risco de sangramento**. A situação configura urgência; encontra-se em uso de doses altas de corticosteroide para controle do lúpus, sem resposta completa, além de inúmeros efeitos colaterais. Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **M32.1 -- Lupus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas e I10 – Hipertensão essencial (primária)**.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 pela 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, alterada pela 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 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 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 inflamatória crônica de origem autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. A etiologia do LES permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais e genéticos 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, manifestações mucocutâneas, hematológicas, articulares, inflamações das membranas (serosites), inflamação nos rins (nefrite), inflamação dos vasos (vasculite), miosite, alterações neuropsiquiátricas, pneumonite¹. Embora não exista um exame que seja exclusivo do LES (100% específico), a presença do exame chamado FAN (fator ou anticorpo antinuclear), principalmente com títulos elevados, em uma pessoa com sinais e sintomas característicos de LES,

¹BRASIL, Ministério da Saúde, Portaria nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistêmico.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

permite o diagnóstico com muita certeza. Outros testes laboratoriais como os anticorpos anti-Sm e anti-DNA são muito específicos, mas ocorrem em apenas 40% a 50% das pessoas com LES².

2. A **nefropatia lúpica** pode assumir uma grande variedade de expressões histopatológicas, sendo a doença glomerular mediada por complexos imunes, a mais comum³. O **envolvimento renal no lúpus eritematoso sistêmico (LES)** ocorre clinicamente em cerca de 60% dos pacientes e pode determinar alterações tubulares, intersticiais, vasculares e glomerulares. No entanto, é o envolvimento desse último compartimento que determina a maior parte dos sinais e sintomas da nefrite lúpica. À semelhança das manifestações em outros sistemas, a nefrite lúpica também apresenta graus distintos de gravidade, com períodos de atividade e remissão, que determinam a escolha dos agentes terapêuticos a serem empregados. A biópsia permite o reconhecimento de marcadores diagnósticos e prognósticos que podem influenciar a escolha terapêutica⁴.

3. A **hipertensão arterial sistêmica (HAS)** é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. A HAS é diagnosticada pela detecção de níveis elevados e sustentados de PA pela medida casual. A linha demarcatória que define HAS considera valores de PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou de PA diastólica ≥ 90 mmHg⁵.

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), Poliangeite Microscópica e Pênfigo vulgar⁶.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente destaca-se que o pleito **Rituximabe 500mg** possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

2. Contudo, **Rituximabe não apresenta indicação em bula aprovada pela ANVISA** para o tratamento do **Lupus Eritomatoso Sistêmico** – quadro clínico que acomete a Autora.

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

² SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Cartilha da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/>>. Acesso em: 14 nov. 2019.

³ SANTOS-ARAÚJO, C., PESTANA, M. Tratamento da nefrite lúpica. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/783/460>>. Acesso em: 14 nov. 2019.

⁴ KLUMB, E. M., et al. Consenso da sociedade brasileira de reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Rev Bras Reumatol, v. 55, n. 1, p. 1-21, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n1/0482-5004-rbr-55-01-0001.pdf>>. Acesso em: 14 nov. 2019.

⁵ SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.95, n.1, supl.1, p. 4-10, 2010. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/abc/v95n1s1/v95n1s1.pdf>>. Acesso em: 14 nov. 2019.

⁶ Bula do medicamento Rituximabe (MabThera[®]) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/ftla_bula/frm/VisualizarBula.asp>. Acesso em: 14 nov. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 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 eles⁷.

4. Na **nefrite lúpica (NL)** refratária, em que a atividade inflamatória é persistente e não responsiva ao tratamento, o medicamento Rituximabe (RTX) tem sido considerado uma opção terapêutica. Estudos publicados com diversos casos com pacientes classificados como refratários têm evidenciado boa resposta em 47% a 89%. A despeito da ausência de estudos controlados que demonstrem eficácia de seu emprego para o tratamento da NL, o RTX vem sendo usado com bons resultados na maioria dos centros de referência e foi recomendado nos consensos da Eular e do ACR para os pacientes considerados refratários tanto nas Glomerulonefrite proliferativa e Glomerulonefrite membranosa⁴.

5. Dessa forma, **Rituximabe pode ser utilizado** no tratamento do quadro clínico da Autora. O uso, neste caso, é denominado "off-label".

6. 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 patologia. Porém isso não implica que seja incorreto. 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. A classificação de uma indicação como off label pode variar temporalmente e de lugar para lugar⁸.

7. O referido medicamento **não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico/Nefrite lúpica⁹.

8. Informa-se que o **Rituximabe 500mg é fornecido** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e conforme o disposto nas Portarias de Consolidação nº 6 e 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS.

9. Com base nisso, os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Internacional de Problemas e Doenças Relacionadas à Saúde (CID-10) autorizadas. Assim, elucida-se que a dispensação do referido medicamento **não está autorizada** para os quadros clínicos declarados para a Autora (Evento1_ANEXO2_págs. 10 – 13, Evento1_ANEXO3_pág. 1 e Evento1_ANEXO4_págs. 2 – 6), **inviabilizando que receba o medicamento por via administrativa**.

10. Ressalta-se que o Ministério da Saúde publicou a Portaria SAS/MS nº 100 de 07 de fevereiro de 2013, a qual que dispõe sobre o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico** e, por conseguinte, a *Secretaria de Estado de Saúde do Rio de*

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: 14 nov. 2019.

⁸ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso off label de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?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%2FassetEntryId=352702&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dlabel%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D141824476958&inheritRedirect=true>. Acesso em: 14 nov. 2019.

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>. Acesso em: 14 nov. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

Janeiro (SES-RJ) disponibiliza, no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os seguintes medicamentos: Hidroxicloroquina 400mg, Azatioprina 50mg, Ciclosporina, nas concentrações de 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e 100mg/mL (solução oral), Danazol 100mg, Metotrexato 2,5mg (comprimido) e 25mg/mL (solução injetável -- ampola de 2mL).

11. 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 está cadastrada CEAF para recebimento dos medicamentos Micofenolato de Mofetila 500mg (comprimido) – liberação especial, Hidroxicloroquina 400mg (comprimido) e Azatioprina 50mg (comprimido), tendo efetuado a última retirada, apenas do Micofenolato de Mofetila 500mg (comprimido), em 12 de novembro de 2019, no Polo RioFarmes.

12. Convém destacar que os medicamentos mencionados no PCDT e dos quais a Autora não fez uso, a saber, Ciclosporina, Danazol e Metotrexato, conforme disposto no mesmo Protocolo, não devem ser utilizados em caso de doença renal grave¹.

13. Tendo em vista a refratariedade da nefrite lúpica apresentada pela Autora frente aos tratamentos preconizados pelo PCDT do LES, ressalta-se que o Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2015) recomenda o uso de Rituximabe para o tratamento da nefrite lúpica refratária, o que representa nova opção terapêutica no caso da Autora⁴.

14. Destaca-se que atualmente não estão disponíveis no SUS medicamentos que possam ser utilizados pela Autora em alternativa ao pleito Rituximabe.

15. Por fim, elucida-se que informações relativas ao custo de medicamentos não constam no escopo de atuação deste Núcleo.

É o parecer.

À 4ª Vara 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


MARCELA MACHADO DURAÓ
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID: 4.216.255-6

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