



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT- FEDERAL Nº 1150/2019

Rio de Janeiro, 14 de novembro de 2019.

Processo nº 5071920-13.2019.4.02.5101,
ajuizado por

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 500mg.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento médico do Hospital Federal da Lagoa (Evento 1, ANEXO5, Páginas 8) e formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento 1, ANEXO5, Páginas 4 a 7), emitidos respectivamente em 04 e 30 de setembro de 2019 pela médica (CREMERJ) , a Autora apresenta diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico desde 2015, com nefrite lúpica (Classes IV/V), que conseguiu ser controlada inicialmente com Metilprednisolona, Ciclofosfamida e Micofenolato de Mofetila; todavia, em julho de 2019 houve reativação da doença, com nova nefrite lúpica, porém sem resposta aos tratamentos fornecidos pelo SUS; foi indicado então o medicamento Rituximabe 500mg, 4 frascos para aplicação endovenosa a cada 6 meses, sendo, nesta situação, a única medicação que poderá reverter a nefrite lúpica, podendo evoluir para perda progressiva da função renal até necessidade de hemodiálise, além do risco de reativação da doença também em outros órgãos, em caso de não utilização da referida medicação, aumentando a morbimortalidade da Autora; o Rituximabe é fornecido pelo Estado, através da RioFarmes, para artrite reumatoide, mas não para Lupus Eritematoso Sistêmico. Foi citada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): M32.8 – **Outras formas de Lupus Eritematoso Disseminado (Sistêmico)**.

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



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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, 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.

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.

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



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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. A 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.

DO PLEITO

1. O **Rituximabe** é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD-20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. O antígeno está presente em > 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Após ligação com o anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado da membrana celular para o ambiente. O antígeno CD20 não circula no plasma como antígeno livre e, portanto, não compete pela ligação com anticorpos. Está indicado para o tratamento de Linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia, Artrite Reumatoide, Leucemia Linfóide Crônica, Granulomatose com Poliangeite (Granulomatose de Wegener) e Poliangeite Microscópica⁵.

III – CONCLUSÃO

1. Cumpre informar que o medicamento **Rituximabe possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e **integra** a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)⁶. Contudo, o medicamento pleiteado **Rituximabe apresenta indicação clínica que não consta em bula⁵** para o tratamento do **Lupus Eritomatoso Sistêmico com nefrite lupica** - patologia que acomete a Autora.

2. Ressalta-se que um aspecto imunológico fundamental no **LES** é a participação das células B na atividade da doença. O **Rituximabe** é um anticorpo

³ SANTOS-ARAÚJO, C., PESTANA, M. Tratamento da nefrite lúpica. Disponível em:

<www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/783/460>. Acesso em: 11 nov. 2019.

⁴ REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Consenso da sociedade brasileira de reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n1/0482-5004-rbr-55-01-0001.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 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/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19730032016&pldAnexo=3645536. Acesso em: 11 nov. 2019.

⁶ BRASIL. Ministério da Saúde - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, Brasília – DF 2018 Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/07/Rename-2018-Novembro.pdf>>. Acesso em: 07 nov. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 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.

3. 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.

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

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Com base nisso, os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Internacional de Problemas e

⁷ MACHADO, R.L.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/v12n12/pt_1679-4508-eins-12-1-0036.pdf>. Acesso em: 11 nov, 2019.

⁸ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso off label de medicamentos. Disponível em: <[http%3A%2F%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%3D1441824476958&inheritRedirect=true](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=352702&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%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%3D1441824476958&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

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, inviabilizando que receba o medicamento por via administrativa.

9. 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 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).

10. 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 Azatioprina 50 mg, Acitretina 10 mg e Ciclosporina 100 mg, tendo efetuado a última retirada em 18/09/2019 e 18/10/2019, no Polo riofarms. Para Azatioprina ainda não efetuou nenhuma retirada.

11. Convém destacar que entre os medicamentos mencionados no PCDT, não foi relatado o uso de Hidroxicloroquina, Danazol e Metotrexato, ou as justificativas da impossibilidade de uso destes¹. Assim, recomenda-se que o médico assistente avalie o uso destes ou descreva as condições clínicas que impossibilitem o seu uso.

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.

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

MARCELA MACHADO DURA O
Assistente de Coordenação
Farmacêutica
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

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