



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0216/2020

Rio de Janeiro, 27 de março de 2020.

Processo nº 5000392-76.2020.4.02.5102
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **2º Juizado Especial Federal** de Niterói, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe** (Mabthera[®]).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Hospital Universitário Antônio Pedro e laudo médica da Defensoria Pública da União (Evento 1_ANEXO4, Pág. 3), (Evento 1_ANEXO6, pág. 1), (Evento 1_ANEXO7, págs. 1e 2) e (Evento 12_Laudo2, Pág.1), preenchidos em 08 e 15 de janeiro e 19 de fevereiro de 2020, pelos médicos

a Autora de 45 anos, tem diagnóstico de **lúpus eritematoso sistêmico**, associado a **neuromielite óptica**, desde fevereiro de 2019, quando apresentou quadro de romboencefalite anti-AQP4 positivo, com soluços, vertigem ataxia, paresia de nervos cranianos (VII à esquerda e VI à direita), nevralgia trigeminal esquerda, parestesia de membros superiores e turvação visual. Foi submetida a pulsoterapia com Metilprednisolona, corticoterapia oral e atualmente está em uso de Azatioprina (apresentou falha terapêutica). No momento, apresenta hipopalestesia distal em membros inferiores, hipotesia tátil e dolorosa associada á disestesia em antebraço direito, heminível sensitivo á direita tátil e doloroso de T5-T9, hipoesstesia tátil e dolorosa em V2 à esquerda e nistagmo torcional à mirada lateral esquerda. Necessita da troca do medicamento atual para **Rituximabe** 1000mg endovenoso de 15/15 dias durante 1 mês e após 1grama endovenoso a cada 6 meses, de modo a diminuir chances de surto e evolução da doença. Foram citadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **G36.0 – Neurite óptica (Doença de Devic)** e **M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas**.

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.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. 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).
6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento 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.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
8. No tocante ao Município de Niterói, em consonância com as legislações mencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais ("REMUME-Niterói") através da Portaria nº 290/2012, publicada no dia 01 de dezembro de 2012, no Diário Oficial da Prefeitura da Cidade de Niterói, e disponibilizou a lista dos fármacos em <<http://www.saude.niteroi.rj.gov.br>>.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **Neuromielite Óptica (NMO)** é considerada uma doença desmielinizante, acometendo predominantemente o nervo óptico e a medula espinhal. No campo neurológico, a **NMO** deixou de ser considerada um subtipo de esclerose múltipla (EM) para ser diagnosticada como uma doença própria, tendo curso clínico diferenciado, além de prognóstico e tratamento diferentes em relação à EM. No aspecto imunológico, a descoberta do acometimento dos canais de água do sistema nervoso central (aquaporina) por um auto anticorpo (anti-AQP4) foi crucial para que a doença fosse vista de forma diferenciada. O ataque propiciado pelos complexos autoimunes às regiões de canais de água, notadamente próximos às regiões ventriculares, nos nervos ópticos e ao redor do canal central da medula, causa necrose desta região. Como consequência, há o desenvolvimento de lesões mais graves e de difícil recuperação¹.

¹GASPARETTO; E. L; LOPES; F.C.R. Avanços em neuromielite óptica. Radiol Bras. 2012 Nov/Dez:45(6):IX. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rb/v45n6/03.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2020.



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

2. A **Neurite Óptica** é a inflamação do nervo óptico. É mais comum entre adultos de 20 a 40 anos de idade. A causa mais frequente da neurite óptica é a esclerose múltipla. No entanto, muitas pessoas que têm neurite óptica descobrem somente mais tarde serem portadoras de esclerose múltipla. A neurite óptica também pode ser causada por: Infecções como encefalite viral (principalmente em crianças), meningite, sífilis, sinusite, tuberculose e vírus da imunodeficiência humana (HIV); Disseminação de um tumor canceroso ao nervo óptico; Produtos químicos ou medicamentos contendo chumbo, metanol, quinino, arsênico e alguns antibióticos e **Neuromielite óptica (NMO)**².

3. 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). Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais observados³.

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 Poliangiite Microscópica (PAM) e Pênfigo vulgar⁴.

²MANUAL MSD. Versão Saúde para Família. Neurite Óptica. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-ofthalmol%C3%B3gicos/doen%C3%A7as-do-nervo-%C3%B3ptico/neurite-%C3%B3ptica>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

³BRASIL. 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_Sistemico.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2020.

⁴Bula do medicamento Rituximabe (MabThera[®]) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000202119750/?nomeProduto=mabthera>>. Acesso em: 25 mar. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente informa-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe** possui indicação que não consta em bula⁴, para o manejo do quadro clínico que acomete a Autora – **neuromielite óptica** – conforme descrito em documentos médicos (Evento 1_ANEXO4, Pág. 3), (Evento 1_ANEXO6, pág. 1), (Evento 1_ANEXO7, págs. 1e 2) e (Evento 12_Laudos2, Pág.1). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “off label”.

2. 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 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 lugar⁵.

3. De acordo com busca na literatura científica, nos estudos envolvendo a **Neuromielite óptica (NMO)**¹ as opções atuais de tratamento são corticosteróides, drogas imunossupressoras ou agentes biológicos. Uma revisão sistemática com metanálise realizada em 2016, forneceu evidências de que a terapia com rituximabe reduz a frequência de recidivas da doença e incapacidade neurológica em pacientes com Neuromielite óptica. A revisão também sugere cautela na prescrição do rituximabe como terapia de primeira linha até que ensaios randomizados determinem a segurança do medicamento nessa população de pacientes⁶. Tendo em vista o exposto, convém destacar que, neste caso, o medicamento pleiteado **Rituximabe** pode ser utilizado para o manejo do quadro clínico que acomete a Autora - **neuromielite óptica**.

4. Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Contudo, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso *off-label* do medicamento **Rituximabe** no tratamento da **neuromielite óptica** associado ao **Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**.

⁴BRASIL. 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=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: 25 mar. 2020.

⁵DAMATO, V., et al. Eficácia e segurança da terapia com Rituximabe em Neuromielite Transtornos do espectro óptica: Uma Revisão Sistemática e meta análise. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (11): 1342-1348. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1637 Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2553834#>> Acesso em: 25 mar. 2020



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

5. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado, insta informar 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). Os medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica somente serão autorizados e disponibilizados aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, 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.
6. Elucida-se que a dispensação do medicamento **Rituximabe 500mg não está autorizada** para as doenças apresentadas pela Autora, a saber: **G36.0 Neuromielite óptica [doença de Devic]** e **M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas inviabilizando que a mesma receba o referido medicamento pela via administrativa.**
7. Salienta-se que, até o momento, o Ministério da Saúde **ainda não publicou** o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁷, que verse sobre a **neuromielite óptica** – quadro clínico que acomete a Autora e, portanto, **não há lista oficial de medicamentos** que possam ser implementados nestas circunstâncias.
8. Destaca-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe** possui registro ativo na ANVISA e, **até o momento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC**⁸ para o manejo da **G36.0 Neuromielite óptica [doença de Devic]** e **M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas**, quadro clínico apresentado pela Autora.
9. Destaca-se que no Brasil, considerando as regras atualmente vigentes, antes que um medicamento possa ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a **autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**, que é divulgado no site da ANVISA e pode ser consultado no mesmo. A metodologia de precificação adotada pela CMED busca garantir que os preços máximos de entrada de medicamentos novos no país não sejam superiores ao menor preço encontrado numa cesta de nove países e que também não acarretem custo de tratamento mais alto, em comparação às alternativas terapêuticas já existentes para a mesma enfermidade, a não ser que seja comprovada sua superioridade em comparação a elas⁹.
10. O **Preço Fábrica** é o preço máximo de venda que deve ser praticado pelas empresas produtoras, importadoras ou distribuidoras de medicamentos para as farmácias, drogarias, hospitais, clínicas e para os governos. O Decreto Nº 4.766, de 26 de junho de 2003 e Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003 - Regulamentam a criação, as competências e o

⁷Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#N>>. Acesso em: 25 mar.2020.

⁸Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#R>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

⁹BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmmed/apresentacao>>. Acesso em: 25 mar. 2020.



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

funcionamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. A Resolução nº 1, de 26 de março de 2019 - Dispõe sobre a forma de definição do Preço Fabricante (PF) e do Preço Máximo ao Consumidor (PMC) dos medicamentos.

11. Assim, insta esclarecer que o produto cadastrado na CMED como **Rituximabe** (Mabthera®), possui como Preço Fábrica sem impostos **RS 6.831,28¹⁰**.

É o parecer.

Ao 2º Juizado Especial Federal de Niterói, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS

Farmacêutica
CRF-RJ 14680

ALINE PEREIRA DA SILVA

Farmacêutica/SJ
CRF- RJ 13065
Mat.4.391.364-4

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

¹⁰BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos/>>. Acesso em: 20 mar. 2020.