



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0732/2020

Rio de Janeiro, 07 de outubro de 2020.

Processo nº 5068942-29.2020.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **10º Juizado Especial Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe 500mg**.

I – RELATÓRIO

1. Segundo formulário médico em impresso da Defensoria Pública da União (Evento 1_ANEXO2 Página 11/15) preenchido em 11 de setembro de 2020 pela médica , a Autora apresenta diagnósticos de **lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, doença cutânea, hipertensão arterial sistêmica e osteonecrose**. Foi indicado tratamento com o medicamento **Rituximabe** na seguinte posologia: etapa 1 (ataque) – 1 grama (2 frascos de 500mg) a cada 15 dias (total: 2 tomadas – 4 frascos); etapa 2 (manutenção): 1 grama (2 frascos de 500mg) a cada 6 meses com previsão de uso de dois anos. Foi participado pela médica assistente que a doença da Autora é refratária aos imunossupressores preconizados pelo SUS (Ciclofosfamida, Ciclosporina, Azatioprina, Micofenolato, Metotrexato e Talidomida). Espera-se que o tratamento prescrito contribua com a remissão da doença renal evitando a progressão para diálise ou óbito. Caso não seja submetida ao tratamento prescrito, a Autora poderá apresentar evolução para perda de função renal e diálise definitiva, risco de insuficiência renal aguda, risco de catarata e perda de visão, edema agudo de pulmão e óbito. Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **M32.1 – Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas, N08.5 – Transtornos glomerulares em doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, L93 – Lúpus eritematoso, I15.0 – Hipertensão renovascular e M87 – Osteonecrose**.

2. De acordo com o formulário e receituário médicos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Evento 1, ANEXO2, Página 19/20), emitidos em 03 de setembro de 2020, pela médica supramencionada, a Autora está em acompanhamento pelo serviço de reumatologia do referido Hospital, com diagnóstico de **lúpus eritematoso sistêmico** e quadro clínico de **fotossensibilidade, rash malar, poliartralgia, lesões cutâneas, úlceras orais, FAN positivo e nefrite lúpica grave**, já tendo feito tratamento com 6 pulsos de Ciclofosfamida, Micofenolato de Mofetila (que ocasionou efeito colateral importante) e Ciclosporina com refratariedade à mesma. No momento a doença está em atividade (urina de 24 horas com 6 gramas de proteína). Está em uso de Azatioprina, porém sem resposta satisfatória. A médica assistente solicita **Rituximabe** para tratamento da **nefrite lúpica** cuja refratariedade oferece risco de perda da função renal, evolução para hemodiálise e risco de óbito.



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 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
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. 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 (REMUN-RJ), 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,



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR), que são: eritema malar, lesão discoide, fotosensibilidade, úlceras orais, 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 observados¹. O comprometimento articular consiste em artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular². A expressão lúpus eritematoso cutâneo é aplicada a pacientes com lesões cutâneas produzidas pelo lúpus eritematoso, independentemente de o comprometimento ser exclusivamente cutâneo ou parte de uma doença sistêmica³.

2. A **nefrite lúpica (NL)** é caracterizada pelo acometimento dos rins no contexto das diversas manifestações clínicas do **lúpus eritematoso sistêmico (LES)**, e representa uma das manifestações clínicas mais graves da doença⁴.

3. O **lúpus eritematoso cutâneo** é uma doença da pele desencadeada por uma resposta alterada da imunidade. O **lúpus eritematoso cutâneo** pode acontecer como uma doença isolada ou estar associado ao **lúpus eritematoso sistêmico**. Inclui três subtipos específicos: lúpus eritematoso cutâneo agudo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo e lúpus eritematoso cutâneo crônico. Cada um dos subtipos de lúpus eritematoso cutâneo possui sintomas e evolução característicos e diferentes associações com o lúpus eritematoso sistêmico. As denominações agudo, subagudo e crônico referem-se à duração e recorrência das lesões e à possibilidade ou não de deixar cicatrizes e descoloração permanentes na pele. Mais de 30% das pessoas acometidas pela doença podem ter uma superposição entre tipos diferentes⁵.

4. 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, cérebro, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente 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 mmHg⁶.

5. 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 **LES**⁷.

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: 06 out. 2020.

² SATO, E.I. et al. Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES)*. Rev. Bras. Reumatol. Vol. 42 – Nº 6 – Nov/Dez. 2002. Disponível em: <<http://www.cidmed.com.br/pdf/lupus.pdf>>. Acesso em: 06 out. 2020.

³ BERBERT, A.L.C.; MANTESE, S.A.O. Lúpus eritematoso cutâneo – aspectos clínicos e laboratoriais. Anais brasileiros de dermatologia. 2005;80 (2):119-31. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n2/a02v80n02.pdf>>. Acesso em: 06 out. 2020.

⁴ PINHEIRO, S.V.B. et al. Nefrite lúpica era pediatria. J. Bras. Nefrol. São Paulo, v. 41, n. 2, p. 252-265, June 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000200252&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 06 out. 2020.

⁵ SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA SEÇÃO RS – SBD-RS. Palavra do dermatologista – lúpus cutâneo. <<https://sbdors.org.br/palavra-do-dermato-lupus-cutaneo/>>. Acesso em: 06 out. 2020.

⁶ 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: 06 out. 2020.

⁷ Cartilha da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/cartilhas/>>. Acesso em: 06 out. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 vulgar⁸.

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se a Autora com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico e quadro clínico de fotossensibilidade, rash malar, poliartralgia, lesões cutâneas, úlceras orais, FAN positivo e nefrite lúpica grave. Refratária aos imunossupressores Ciclofosfamida, Ciclosporina, Azatioprina, Micofenolato, Metotrexato e Talidomida. Apresenta solicitação médica para tratamento com Rituximabe 500mg (Evento 1_ANEXO2_Página 11/15 e Evento 1, ANEXO2, Página 19/20).

2. Informa-se que o medicamento pleiteado Rituximabe possui indicação clínica, que não consta em bula⁸ aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento da doença da Autora – lúpus eritematoso sistêmico, conforme descrito em documento médico (Evento 1_ANEXO2_Página 11/15 e Evento 1, ANEXO2, Página 19/20). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.

3. 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 lugar⁹.

4. Destaca-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 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 eles¹⁰.

⁸ Bula 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: 06 out. 2020.

⁹ ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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: 06 out. 2020.

¹⁰ 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: 06 out. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

5. Deste modo, informa-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe 500mg** apresenta indicação clínica para o tratamento da Autora.

6. 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). Contudo, os medicamentos deste Componente somente serão autorizados e disponibilizados aos pacientes que se enquadram 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 (Título IV) e na Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS.

7. Com este esclarecimento, elucida-se que a dispensação do medicamento **Rituximabe 500mg**, não está autorizado para as Classificações Internacionais de Doenças (CIDs-10) informada nos documentos médicos acostados aos autos (Evento 1_ANEXO2_Página 11/15 e Evento 1, ANEXO2. Página 19/20): **M32.1 – Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas, N08.5 – Transtornos glomerulares em doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, L93 – Lúpus eritematoso, I15.0 – Hipertensão renovascular e M87 – Osteonecrose.** Portanto, o acesso a este medicamento, por vias administrativas, neste caso, é inviável.

8. Para o tratamento do **lúpus eritematoso sistêmico**, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**¹ desta patologia e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) disponibiliza, no CEAF, os medicamentos: Hidroxiclороquina 400mg, Azatioprina 50mg, Ciclosporina, nas concentrações de 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e 100mg/mL (solução oral), Metotrexato 2,5mg (comprimido) e 25mg/mL (solução injetável - ampola de 2mL).

9. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HÓRUS), verificou-se que a Autora estava cadastrada no CEAF para a retirada do medicamento Hidroxiclороquina 400mg e Azatioprina 50mg, tendo efetuado última retirada em 30 de setembro de 2020.

10. Cabe ainda resgatar o relato médico, que a Autora “...é refratária aos imunossupressores preconizados pelo SUS (Ciclofosfamida, Ciclosporina, Azatioprina, Micofenolato, Metotrexato e Talidomida)” (Evento 1_ANEXO2_Página 11/15).

11. Assim, tendo em vista a refratariedade do quadro apresentado 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 pode representar nova opção terapêutica para a Requerente.

12. Destaca-se ainda que o medicamento pleiteado **Rituximabe** até o momento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC¹¹ para o manejo da **M32.1 – Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas, N08.5 – Transtornos glomerulares em doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, L93 – Lúpus eritematoso, I15.0 – Hipertensão renovascular e M87 – Osteonecrose**, quadro clínico apresentado pela Autora.

¹¹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#>>. Acesso em: 06 out. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

13. No que concerne ao valor do medicamento **Rituximabe**, 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. 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 elas¹².

14. De acordo com publicação da CMED¹³, para as aquisições públicas de medicamentos, existem em vigor dois tetos máximos de preços: o Preço Fábrica (PF) e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), onde o PF é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor pode comercializar um medicamento no mercado brasileiro e o PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o PF. O PF deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011. Já o PMVG é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013¹⁴.

15. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED ICMS 20% o Rituximabe 10mg/mL 50mL possui Preço-Fábrica o valor de R\$ 8539,10 e Preço Máximo de Venda ao Governo o valor de R\$ 6823,59¹⁴.

É o parecer.

Ao 10º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica
CRF-RJ 21.047

MARCIA LUZIA TRINDADE
MARQUES
Farmacêutica
CRF- RJ 13615

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

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

¹² BRASIL 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/cmed/apresentacao>>. Acesso em: 06 out. 2020.

¹³ BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 06 out. 2020.