



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0046/2021

Rio de Janeiro, 29 de janeiro de 2021.

Processo nº 5088146-59.2020.4.02.5101,
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 10mg/mL**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos do Hospital Universitário Pedro Ernesto e laudo para solicitação/autorização de medicamentos de dispensação excepcional – LME (Evento 1, ANEXO3, Páginas 8/9 e Evento 1_ANEXO6 Páginas 1/5) emitidos em 04 de dezembro de 2020 e 07 de dezembro de 2020, pela médica a Autora, 19 anos, previamente hígida, apresentou surgimento progressivo de alterações neuropsiquiátricas em abril de 2020. Dois meses após, apresentou episódios de crises convulsivas e rebaixamento do nível e conteúdo de consciência. Foi realizada pesquisa para meningoencefalia infecciosa no Hospital Rocha Faria em outubro de 2020 com resultado negativo. Em 10 de setembro foi transferida para a enfermaria de neurologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto para mais investigações clínicas. Impressão clínica de **encefalite límbica autoimune – anti-NMDA**, confirmada após pesquisa de auto anticorpos. A ressonância magnética de crânio também foi sugestiva do quadro clínico. Foi submetida a 02 sessões de pulsoterapia com Metilprednisolona (01grama por dia) por 05 dias e 07 sessões de plasmaférese. Também efetuou tratamento com infusão intravenosa de imunoglobulina humana, porém ainda apresenta alterações neurológicas graves ao exame clínico: discinesias orofaciais e cervicais, delírium hipoativo e não verbaliza.

2. Para prosseguir o tratamento, necessita de infusão de **Rituximabe** 01 grama intravenoso, repetindo após 2 semanas e a cada 06 meses. O tratamento deve ser realizado com urgência, uma vez que a Autora continua progredindo em gravidade a despeito de demais terapias imunossupressoras. Caso não receba o tratamento recomendado, a Autora poderá apresentar deterioração neurológica irreversível devido ao grave quadro neurológico, estando em risco de morte. Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **G05.8 – Encefalite, mielite e encefalomielite em outras doenças classificadas em outra parte e G04.8 – Outras encefalites, mielites e encefalomielites.**

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



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 804, de 14 de abril de 2020, 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, alterada pela Portaria nº 1537, de 12 de junho de 2020, 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, alterada pela Portaria nº 804, de 14 de abril de 2020, 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 (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **encefalite límbica (EL)** é uma doença inflamatória grave do parênquima cerebral associada com disfunção neurológica com muitas etiologias possíveis, de tal maneira que constitui um diagnóstico diferencial complexo. No que tange à sua localização anatômica, a **EL** acomete seletivamente o território límbico composto por lobo temporal, hipotálamo, tálamo, giro do cíngulo, giro para-hipocampal e hipocampo. A **EL** pode ser causada por grande variedade de vírus, protozoários, bactérias, fungos e ainda ocorrer como fenômeno imunomediado, como o que ocorre na **EL** paraneoplásica e na **autoimune**. Embora o exame patológico por biópsia do tecido cerebral seja considerado padrão-ouro para o diagnóstico desta etiologia, devido à morbidade potencial associada ao procedimento invasivo, esse exame raramente é realizado antes da morte do paciente. Na ausência de confirmação patológica, a encefalite é diagnosticada com base em história clínica detalhada, incluindo viagens recentes, contatos com animais, caracterização dos sintomas de apresentação, eletroencefalograma e exames laboratoriais, como resposta inflamatória no líquido



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

cefalorraquidiano (LCR), análise de anticorpos séricos e características no exame de neuroimagem¹.

2. A **encefalite antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDA)** é uma doença **autoimune** caracterizada por sintomas neuropsiquiátricos, convulsões, distúrbios do movimento, alterações da consciência, da memória, do ritmo sono-vigília e sintomas disautonômicos. Os anticorpos são dirigidos contra os heterômeros NR1 e NR2 dos recetores NMDA em áreas do cérebro relacionadas à memória, personalidade, movimento e controlo autonômico².

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 microscópica³.

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autora, 19 anos, com diagnóstico de **encefalite límbica autoimune – anti-NMDA**, confirmada após pesquisa de auto anticorpos e já submetida a 02 sessões de pulsoterapia com Metilprednisolona e 07 sessões de plasmaférese. Também efetuou tratamento com infusão intravenosa de imunoglobulina humana, porém ainda apresenta alterações neurológicas graves ao exame clínico. Apresenta solicitação médica de tratamento com Rituximabe com urgência. Caso não receba o tratamento recomendado, poderá apresentar deterioração neurológica irreversível devido ao grave quadro neurológico, estando em risco de morte.

2. Visando analisar o uso do medicamento Rituximabe para a doença da Autora, foi realizada consulta em bula³ registrada na ANVISA. Assim, observou-se que **não há aprovação prevista, para o tratamento da encefalite límbica autoimune**. Caracterizando, nesse caso, uso off-label.

3. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. 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. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁴.

4. Cumpre esclarecer que, excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do

¹ CAMPOREZE, B., RIBEIRO, F.O. et al. Diagnóstico de encefalite límbica não paraneoplásica de etiologia imunomediada: estudo de caso e revisão de literatura. Rev Soc Bras Clin Med. 2019;17(4):188-9. Disponível em: <<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:DwtP9C3GQE4J:www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/download/716/386/+&cd=14&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br&client=firefox-b-d>>. Acesso em: 26 jan. 2021.

² FERREIRA, J.A., et al. Encefalite autoimune anti recetor N-metil D-aspartato: relato de dois casos. Sci Med. 2018;28(2):1D29534. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.puocs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/29534/16514>>. Acesso em: 26 jan. 2021.

³ Bula do medicamento Rituximabe (MabThera®) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/medicamentos/250000202119750/?substancia=8052>>. Acesso em: 26 jan. 2021.

⁴ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso off label. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <https://erf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2021.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Entretanto, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso *off label* do **Rituximabe**.

5. Quanto ao tratamento para o caso da Autora, convém relatar que várias terapias como o uso de corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, plasmaférese, **Rituximabe** e Ciclofosfamida são usadas atualmente^{5,6,7}.

6. Destaca-se que, de acordo com um estudo de revisão, pacientes com **encefalite autoimune** que não apresentam melhora após 10–14 dias devem receber terapias de segunda linha, como **Rituximabe** ou Ciclofosfamida, ou ambos. Centros especializados geralmente prescrevem Rituximabe semanalmente por quatro semanas e Ciclofosfamida por seis meses em pacientes com mais de 16 anos. Pacientes mais jovens devem receber **Rituximabe** sozinho⁵.

7. Melhor prognóstico tem sido associado a tratamento precoce, sem necessidade de admissão em terapia intensiva. A resposta ao tratamento e a taxa de recaída variam entre os pacientes. Metade dos pacientes com encefalite anti-NMDA falham na imunoterapia inicial e podem exigir opções de tratamento de segunda linha⁵.

8. Quanto aos tratamentos padronizados para a doença que acomete a Autora, **não** há publicado pelo Ministério da Saúde Protocolo Clínico ou Diretrizes Terapêuticas para o manejo da **encefalite autoimune**, assim não existem listas oficiais de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro, que possam configurar como **substitutos** ao medicamento pleiteado **Rituximabe para o caso clínico em questão**.

9. Isto posto, convém salientar que a Autora realizou pulsoterapia com Metilprednisolona, plasmaférese e infusão intravenosa de imunoglobulina humana previamente, contudo foi refratária ao tratamento.

10. Quanto à disponibilização, segue a informação abaixo:

- **Rituximabe – é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) elaborados pelo Ministério da Saúde, atendendo, também, ao 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. Os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) contempladas. Assim, a doença da Demandante – encefalite límbica autoimune – anti-NMDA, não está dentre as autorizadas.

11. Destaca-se que o medicamento pleiteado, **Rituximabe**, não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, para o tratamento da **encefalite límbica autoimune – anti-NMDA**⁸.

⁵ DUTRA, L. A.; et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 76, n. 1, p. 41–49, Jan. 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/anp/v76n1/0004-282X-anp-76-1-0041.pdf>>. Acesso em: 26 jan. 2021.

⁶ BRITO, M.; et al. Encefalite Imunomediada por Anticorpo Anti-NMDAR. Rev. Cient. HSI 2020;4(1). Disponível em: <<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Zfk3QNbzVvkJ:https://revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br/index.php/RCHSI/article/download/71/53/+&cd=13&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br&client=firefox-b-d>>. Acesso em: 26 jan. 2021.

⁷ BARBOSA, C.; et al. Encefalite Límbica Autoimune. Serviço de Medicina Interna, Serviço de neurorradiologia, Centro Hospitalar Tondela Viseu - Unidade de Viseu, Viseu, Portugal. VOL.22 | N.º 4 | OUT/DEZ 2015. Disponível em: <https://www.spmi.pt/revista/vol22/vol22_n4_2015_215_218.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2021.

⁸ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao/#B>>. Acesso em: 26 jan. 2021.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

12. 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)⁹.

13. De acordo com publicação da CMED¹⁰, 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 2013.

14. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, o **Rituximabe 10mg/mL**, possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 1098,76 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 878,02, para o ICMS 20%¹¹.

É o parecer.

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

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica
CRF- RJ 21.047

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

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

⁹ 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/cmmed/apresentacao>>. Acesso em: 26 jan. 2021.

¹⁰ 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-8f98bba7e205>. Acesso em: 26 jan. 2021.

¹¹ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/capa-listas-de-precos>>. Acesso em: 26 jan. 2021.