



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0181/2021

Rio de Janeiro, 08 de março de 2021.

Processo nº 5011393-27.2021.4.02.5101,
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**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro e formulário médico em impresso da Defensoria Pública da União (Evento 1_ANEXO2_ Páginas 8-10/16), emitidos em 24 de fevereiro de 2021, 10 de fevereiro e 13 de janeiro de 2021, respectivamente, pela médica , o Autor está em acompanhamento regular no serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, com diagnóstico de **poliarterite nodosa**. Apresenta **vasculite cutânea de membros inferiores** desde 2012. Desde o referido ano tem necessidade de doses elevadas de corticoide (> 30mg por dia). Já fez uso de **Metotrexato**, sem resposta (reativação da doença após redução da dose de corticoide para menos de 30mg por dia) e **Azatioprina**, suspenso por hepatotoxicidade. Nos últimos 3 meses, mesmo em uso de corticoide na dose de 40mg por dia, apresentou piora do quadro, com **lesões ulceradas dolorosas em terço distal de membros inferiores**. Baseado em dados da literatura, em razão da refratariedade ao tratamento com imunossuppressores, a médica assistente recomenda tratamento com Rituximabe na posologia de 1 grama nas semanas 0 e 2 (dias 0 e 15) de 06/06 meses, para melhor controle da doença, evitando possíveis limitações funcionais. Caso não seja submetido ao tratamento prescrito, o Autor poderá apresentar **ulceração das lesões cutâneas em membros inferiores, amputação de membro, risco maior de infecção bacteriana e em casos extremos, morte**. Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): M30 – **Poliarterite nodosa e afecções correlatas** e M30.0 – **Poliarterite nodosa**.

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.

1. *Lawe*



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. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, na forma do Anexo XXXVIII.

DA PATOLOGIA

1. A poliarterite nodosa (PAN) é uma vasculite necrosante sistêmica caracterizada pela presença de um processo inflamatório agudo e necrose fibroide das artérias de pequeno e médio calibre. O quadro clínico da PAN é variável, sendo usualmente constituído por sintomas gerais (febre, astenia, emagrecimento) e sintomatologia dependente do envolvimento multiorgânico (articular, neurológico, cutâneo, digestivo, renal, cardíaco e hipertensão arterial). A febre, presente em mais de 70% dos doentes, é por vezes a manifestação principal. A neuropatia periférica ocorre em cerca de 50 – 75% dos casos de PAN, podendo ser a manifestação inicial; a mais comum e muito sugestiva de vasculite é a mononeurite multiplex (polineuropatia assimétrica)¹.
2. As vasculites podem ser definidas como processo de inflamação vascular imunologicamente mediado. Determinam dano funcional e estrutural na parede dos vasos. De acordo com o tipo celular predominante no infiltrado inflamatório do processo, as

¹ NEVES S. Et. Al. Poliarterite Nodosa – A propósito de dois casos clínicos. Medicina Interna. Vol. 8, N. 3, 2001. Disponível em: <https://www.spmi.pt/revista/vol08/ch5_V8N3J2001.pdf>. Acesso em: 05 mar. 2021.

Law



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

vasculites são classificadas em neutrofilicas, linfocíticas e granulomatosas. Classificam-se ainda quanto à localização, com envolvimento de pequenos e/ou grandes vasos².

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 poliangite (granulomatose de Wegener) e poliangite microscópica (PAM)³.

III – CONCLUSÃO

1. Em síntese, trata-se de Autor com poliarterite nodosa e vasculite cutânea de membros inferiores com necessidade de doses elevadas de corticoide (> 30mg por dia). Já fez uso de Metotrexato, sem resposta e Azatioprina, suspenso por hepatotoxicidade. Nos últimos 3 meses, mesmo em corticoterapia – 40mg por dia, apresentou piora do quadro, com lesões ulceradas dolorosas em terço distal de membros inferiores. Apresenta solicitação médica para Rituximabe na posologia de **1 grama nas semanas 0 e 2** (dias 0 e 15) de 06/06 meses, para melhor controle da doença, evitando possíveis limitações funcionais.

2. Objetivando a análise do uso do medicamento Rituximabe, para a doença do Autor, foi realizada consulta em bula³ aprovada pela ANVISA, e observou-se que **não há aprovação prevista**, para o tratamento da **poliarterite nodosa e vasculite cutânea**. Sendo assim, sua indicação, nesse caso, é para 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 Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Entretanto, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento Rituximabe no tratamento da poliarterite nodosa e vasculite cutânea.

² BRANDT H.R.C., ARNONE M., VALENTE N.Y.S., CRIADO P.R., SOTTO M.N.: Vasculite cutânea de pequenos vasos: subtipos e tratamento – Parte II. An Bras Dermatol. 2007;82(6):499-511. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdl/abd/v82n6/v82n06a02.pdf>>. Acesso em: 05 mar. 2021.

³ 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: 05 mar. 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://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CI_M_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 05 mar. 2021.

Jam



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

5. A poliarterite nodosa (PAN) é uma forma rara de vasculite sistêmica que afeta apenas os vasos de tamanho médio (ou seja, artérias de pequeno e médio porte)⁵. A terapia padrão para as vasculites sistêmicas é iniciada com altas doses de corticosteroides orais. Quando a remissão é alcançada, a diminuição precisa ser feita de maneira lenta e progressiva. Nas formas graves ou recorrentes, os corticosteroides devem sempre estar associados à terapia imunossupressora. A literatura aponta tratamento com Ciclofosfamida e, uma vez alcançada a remissão, a mudança para um regime de manutenção com Metotrexato, Azatioprina ou Ciclosporina. Micofenolato de Mofetila ou Leflunomida são usados em pacientes intolerantes ou não responsivos ao Metotrexato ou à Azatioprina^{6,7}.

6. As opções de tratamento para os casos refratários incluem o anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituximabe e os inibidores do TNF- α (Infliximabe ou Etanercepte), bem como a imunoglobulina intravenosa. A terapia de manutenção para as vasculites sistêmicas deve continuar por 18 a 24 meses após a remissão, devido à elevada frequência de recidivas^{6,7}.

7. A adaptação de tratamentos específicos depende do tipo e gravidade da doença, do risco de recidiva, da tolerância de tratamentos anteriores de outros fatores. O uso combinado de corticosteroides e imunossupressores e/ou imunomoduladores (inicialmente Ciclofosfamida e mais recentemente Rituximabe) transformou radicalmente o prognóstico dessas doenças⁸.

8. No estudo RAVE publicado em 2010, o Rituximabe demonstrou ser superior à Ciclofosfamida/Azatioprina na obtenção da remissão em pacientes com vasculite recidivante. Uma vez alcançada a remissão, o tratamento de indução (Ciclofosfamida ou Metotrexato) deve ser trocado por Rituximabe, que se mostrou superior em comparação com Azatioprina⁸.

9. No estudo MAINRITSAN, o Rituximabe demonstrou ser o tratamento de manutenção de escolha para a prevenção de recaídas. Este estudo demonstrou claramente, após o tratamento de indução com Ciclofosfamida, a superioridade do Rituximabe na dose de 500mg a cada 6 meses por 18 meses em comparação com a Azatioprina. Após 28 meses, a maior taxa de recidiva com Rituximabe foi de 5% contra 28% da Azatioprina⁸.

10. Isto posto, e, estando o Requerente com necessidade de doses elevadas de corticoide (> 30mg por dia), já tendo feito uso de Metotrexato, sem resposta e Azatioprina, suspenso por hepatotoxicidade e, nos últimos 3 meses, mesmo em corticoterapia – 40mg por dia, apresentando piora do quadro (Evento 1_ANEXO2_ Páginas 8-10/16), esse Núcleo conclui que existe embasamento científico para o uso do Rituximabe no quadro clínico apresentado pelo Autor.

⁵ BMJ Best Practice. Poliarterite Nodosa. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/351>>. Acesso em: 05 mar. 2021.

⁶ MORITA, T.C.A.B et al. Atualização em vasculites: visão geral e aspectos dermatológicos relevantes para o diagnóstico clínico e histopatológico – Parte II. An Bras Dermatol. 2020;95:493--507. Disponível em: <<http://journal.anaisdermatologia.org.br/pt-pdf-S2666275220302174>>. Acesso em: 05 mar. 2021.

⁷ SILVA, L. S. et al. O rituximabe como uma opção para pacientes com vasculite sistêmica grave refratária à terapia convencional: relato de sete casos e revisão de literatura. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 55, n. 6, p. 531-535, Dec. 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pd/rbr/v55n6/0482-5004-rbr-55-06-0531.pdf>>. Acesso em: 05 mar. 2021.

⁸ TERRIER B, DARBON R, DUREL CA, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). Orphanet J Rare Dis. 2020;15(Suppl 2):351. Published 2020 Dec 29. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7771069/>>. Acesso em: 05 mar. 2021.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

11. Quanto à disponibilização do medicamento pleiteado no âmbito do SUS, cabe informar o Rituximabe 500mg é padronizado 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 no Título 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.

12. Com base no exposto acima, cabe esclarecer que os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Estatística Internacional de Problemas e Doenças Relacionadas à Saúde – 10ª revisão (CID-10), autorizadas.

13. Assim, elucida-se que a dispensação do medicamento Rituximabe não está autorizada para as condições clínicas declaradas para o Autor (Evento 1_ANEXO2_Páginas 8-10/16): M30 – Poliarterite nodosa e afecções correlatas e M30.0 – Poliarterite nodosa, sendo inviável seu acesso pela via administrativa.

14. Destaca-se que o medicamento pleiteado Rituximabe não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento da poliarterite nodosa⁹.

15. Elucida-se que ainda não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, emitido pelo Ministério da Saúde, que verse sobre o tratamento da poliarterite nodosa, e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias¹⁰.

16. A poliarterite nodosa é uma doença rara. Trata-se de uma vasculite sistêmica caracterizada pela presença de um processo inflamatório agudo e necrose fibrinoide das artérias de pequeno e médio calibre¹¹. Nesse sentido, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras¹² tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.

17. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras. No entanto, este Núcleo não identificou PCDT publicado, em elaboração ou em atualização para as enfermidades do Autor.

⁹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>>. Acesso em: 05 mar. 2021.

¹⁰ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 05 mar. 2021.

¹¹ SILVA JUNIOR, O. F. et al. Poliarterite nodosa: revisão de literatura a propósito de um caso clínico. J. vasc. bras., Porto Alegre, v. 9, n. 1, p. 86-89, 2010. Epub Apr 23, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/jvb/v9n1/0810.pdf>>. Acesso em: 05 mar. 2021.

¹² BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 05 mar. 2021.

laue



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

18. Acrescenta-se que o medicamento pleiteado se encontra com registro ativo junto à ANVISA.

19. Quanto ao preço dos medicamentos, 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)¹³.

20. De acordo com publicação da CMED¹⁴, o Preço Fábrica (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, e o Preço Máximo de Venda ao Governo (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.

21. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a tabela de preços CMED, considerando o ICMS de 20% para o estado do Rio de Janeiro, tem-se:¹⁵

- Rituximabe 500mg (apresentação 10mg/mL frasco com 50mL) -- preço de fábrica R\$ 8.814,91 e preço de venda ao governo R\$ 6916,73.

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

VANESSA DA SILVA GOMES
Farmacêutica/SJ
CRF- RJ 11538
Mat.4.918.044-1

ALINE PEREIRA DA SILVA
Farmacêutica/SJ
CRF- RJ 13065
Mat.4.391.364-4

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

¹³ 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: 05 mar. 2021.

¹⁴ 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: 05 mar. 2021.

¹⁵ 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/cmed/precos/capa-listas-de-precos>>. Acesso em: 05 mar. 2021.