



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1502/2022

Rio de Janeiro, 22 de dezembro de 2022.

Processo nº 5005820-50.2022.4.02.5108,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 2ª **Vara Federal** de São Pedro da Aldeia, da Seção do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe**.

I – RELATÓRIO

1. Para a elaboração do presente Parecer Técnico, foi avaliado o documento médico acostado em Evento 1, RECEIT13, Páginas 1 a 2, suficiente para apreciação do pleito.

2. De acordo com o referido documento, em impresso próprio, emitido pelo médico em 18 de novembro de 2022, a Autora, 88 anos, apresenta quadro compatível com diabetes mellitus e em dezembro de 2021 iniciou quadro de xerofthalmia, dor ocular, hiperemia ocular, sensação de “arranhar” o olho direito, seguida de perda da acuidade visual à direita. Foi diagnosticada em janeiro de 2022 com **PUK (ceratite ulcerativa periférica)**, com perfuração ocular, sendo necessário intervenção cirúrgica e transplante de córnea de urgência. Foi diagnosticada com **Síndrome de Sjögren primária, complicada com PUK**. Assim, foi iniciado tratamento com corticoide em altas doses e Azatioprina (175mg/dia). Houve boa recuperação inicial até agosto de 2022, quando, já em uso de 5mg de prednisona voltou a apresentar processo inflamatório no olho direito, que culminou com nova perfuração e necessidade de reabordagem cirúrgica. Foi reintroduzido corticoide em dose imunossupressora e foram realizados procedimentos locais.

3. Assim, foi interpretado que a Requerente apresenta PUK complicada com perfuração, refratária ao tratamento com Azatioprina e corticodependente. Por esta razão, foi trocado o imunossupressor para Metotrexato há cerca de 2 meses. No entanto, a Suplicante apresentou novamente reação inflamatória (esclerite) no esquerdo, presente neste momento. Sob risco de piora ocular e nova perfuração (que já ocorreu no olho direito), com consequente risco de cegueira, foi indicado, em caráter de urgência, o medicamento **Rituximabe** na posologia de 2 infusões de 1g separadas por 15 dias, a cada 6 meses. O médico assistente reafirmou que houve refratariedade ao tratamento com corticoide em associação com 2 imunossupressores diferentes (Metotrexato e Azatioprina), limitando muito o arsenal terapêutico para esta doença rara, especialmente no caso de uma paciente diabética com 88 anos, em que outras opções terapêuticas, ainda menos estudadas, agregariam um risco demasiadamente grande de eventos adversos infecciosos. Caso mantenha o processo inflamatório, há risco de perda visual irreversível.

4. Foram citados os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **H16.8 – outras ceratites** e **M35.0 – Síndrome seca (Sjögren)**.

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. No tocante ao Município de Saquarema, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos – REMUME – Saquarema 2021, conforme Decreto nº 2.198 de 27 de outubro de 2021.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **ceratite ulcerada periférica** é um processo destrutivo que envolve a inflamação da córnea perilimbal e defeitos epiteliais sobrejacentes a ela. As doenças comumente envolvidas nessa região são as úlceras de Mooren, ou manifestações de doenças sistêmicas, principalmente artrite reumatoide e vasculites. Quando a úlcera periférica da córnea se acompanha de **esclerite** necrotizante pode ocorrer **perfuração** e conseqüentemente perda de visão, o que confirma a gravidade desse quadro ocular. O tratamento inclui corticosteroides na fase aguda e imunossupressores na ceratite ulcerada periférica grave, especialmente quando associada com desordens sistêmicas. Recentemente, o uso de agentes biológicos e os anticorpos monoclonais contra a citocina pró-inflamatória TNF alfa (fator de necrose tumoral) têm se mostrado uma opção¹.

¹ ZANDAVALLI, F.M. et al. Infliximabe é eficaz em ceratite ulcerada periférica de difícil controle. Um relato de três casos. Rev. Bras. Reumatol. Vol. 55, nº 3, p. 310–312, 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/DDLp8vWqmJDbyfLxFHQhtdS/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 21 dez. 2022.



2. A **síndrome de Sjögren (SS)** é uma doença autoimune que se caracteriza principalmente pela manifestação de secura ocular e na boca associadas à presença de auto anticorpos ou sinais de inflamação glandular. Algumas células brancas (chamadas de linfócitos) invadem vários órgãos e glândulas, principalmente as glândulas lacrimais e salivares, produzindo um processo inflamatório que acaba por prejudicá-los, impedindo suas funções normais. Os pacientes com **síndrome de Sjögren** também podem apresentar secura na pele, nariz e vagina. Podem apresentar fadiga, artralguas e artrites. Além disso, outros órgãos do corpo, como os rins, pulmões, vasos, fígado, pâncreas e cérebro também podem ser afetados. Esta doença é mais comum em mulheres de meia idade, mas também pode ocorrer em homens e em qualquer idade².

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 Reumatoide, Leucemia Linfóide Crônica, Granulomatose com Poliangeite (Granulomatose de Wegener) e Poliangeite Microscópica, e Pênfigo vulgar³.

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autora, 88 anos, com quadro compatível com **ceratite ulcerativa periférica (PUK)** complicada com perfuração, refratária ao tratamento com Azatioprina, Metotrexato e corticoide dependente. Tendo sido indicado, em caráter de urgência, o medicamento **Rituximabe**. O médico assistente reafirmou que houve refratariedade ao tratamento com corticoide em associação com 2 imunossupressores diferentes (Metotrexato e Azatioprina), limitando muito o arsenal terapêutico para esta doença rara, especialmente no caso de uma paciente diabética com 88 anos, em que outras opções terapêuticas, ainda menos estudadas, agregariam um risco demasiadamente grande de eventos adversos infecciosos. Caso mantenha o processo inflamatório, há risco de perda visual irreversível.

2. Diante do exposto, informa-se que o medicamento **Rituximabe não apresenta indicação em bula**³, para o tratamento da **ceratite ulcerativa periférica**. Isto significa que o medicamento não está aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA para este manejo clínico, o que caracteriza **uso off-label**.

3. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. 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. O uso **off label** é feito por conta e risco do médico que o prescreve⁴.

² SBR – Sociedade Brasileira de Reumatologia. Síndrome de Sjögren. Disponível em:

<<https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/sindrome-de-sjogren/>>. Acesso em: 21 dez. 2022.

³ Bula do medicamento Rituximabe (MabThera®) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000548>>. Acesso em: 21 dez. 2022.

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/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2022.



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 **ceratite ulcerativa periférica (PUK)**.
5. A Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022 dispõe sobre os processos de incorporação de tecnologias ao SUS e sobre a utilização pelo SUS de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da ANVISA, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.
6. O medicamento **Rituximabe** **não foi avaliado** pela Conitec⁵ para o tratamento do quadro clínico em tela.
7. Este Núcleo buscou por evidências científicas para avaliar a indicação da **Rituximabe** no tratamento da **ceratite ulcerativa periférica (PUK)**.
8. De acordo com busca na literatura científica, o tratamento da **ceratite ulcerativa periférica** inclui corticosteroides na fase aguda e imunossuppressores na ceratite ulcerada periférica grave, especialmente quando associada com desordens sistêmicas. Recentemente, o uso de agentes biológicos como o anticorpo contra CD20 Rituximabe e os anticorpos monoclonais contra a citocina pró-inflamatória TNF alfa (fator de necrose tumoral) têm se mostrado uma opção¹. Outro estudo avaliou a eficácia do tratamento com a Rituximabe (RTX) em casos de ceratite ulcerativa periférica (PUK) associada à artrite reumatoide (AR), sendo o RTX uma opção terapêutica eficiente e segura no tratamento da UPK associada à AR⁶.
9. Considerando o exposto, conclui-se que o medicamento **Rituximabe é utilizado na clínica para o tratamento da ceratite ulcerativa periférica (PUK)**.
10. Quanto ao fornecimento, informa-se que o medicamento **Rituximabe** na concentração de 500mg **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, o quadro clínico apresentado pela Demandante **não está entre as contempladas para a retirada do medicamento pela via do CEAF, impossibilitando a obtenção de Rituximabe 500mg de forma administrativa**.
11. No que se refere à existência de substitutos terapêutico, informa-se que **não há** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)⁷ **publicado**⁸ para o referido quadro

⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>>. Acesso em: 21 dez. 2022.

⁶ BONNET, I. et al. Efficacy and safety of rituximab in peripheral ulcerative keratitis associated with rheumatoid arthritis. RMD Open. 2021 Jan; 7(1):e001472. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001472. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510042/>>. Acesso em: 21 dez. 2022.

⁷ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>>. Acesso em: 21 dez. 2022.



clínico. Consequentemente, não há medicamentos preconizados e ofertados pelo SUS para o tratamento da condição clínica em tela.

12. O medicamento **Rituximabe** possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

13. Por fim, no que concerne ao valor, no Brasil para um medicamento 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.

14. De acordo com publicação da CMED¹⁰, 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.

15. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED, para o ICMS 20%, tem-se¹¹:

- **Rituximabe 10mg/mL frasco de 50mL** (Mabthera), possui menor preço de fábrica consultado correspondente a R\$ 10.438,56 e menor preço de venda ao governo consultado correspondente a R\$ 8.191,14.
- **Rituximabe 10mg/mL frasco de 50mL** (Truxima), possui menor preço de fábrica consultado correspondente a R\$ 5.097,36 e menor preço de venda ao governo consultado correspondente a R\$ 3.999,90.

É o parecer.

À 2ª Vara Federal de São Pedro da Aldeia, da Seção do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

ALINE ROCHA S. SILVA

Farmacêutica
CRF-RJ 14.429
ID. 4357788-1

ALINE PEREIRA DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁸ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde. Disponível em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>>. Acesso em: 21 dez. 2022.

⁹ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>>. Acesso em: 21 dez. 2022.

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: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/compras-publicas/lista-de-precos-maximos-para-compras-publicas>>. Acesso em: 21 dez. 2022.

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/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_pmvg_2022_10_v1.pdf/@@download/file/LISTA_CONFORMIDADE_PMVG_2022_10_v1.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2022.