



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1015/2023

Rio de Janeiro, 31 de julho de 2023.

Processo nº 5081344-40.2023.4.02.5101
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **23ª Vara Federal** da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Rituximabe 500mg** e **Iloprosta 10mcg/mL**.

I – RELATÓRIO

1. Para apreciação do pleito, foram analisados os documentos médicos mais recentes acostados aos autos, emitidos em impresso do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Evento 1_ANEXO2_ Página 28), em impresso da Defensoria Pública da União (Evento 1_ANEXO2_ Páginas 30/34) e em impresso da Câmara de Resolução de Litígios de Saúde (Evento 1_ANEXO2_ Páginas 35/53 – 57/62), em 28 de junho de 2023 e 07 de julho de 2023, pelos médicos

2. Narram os documentos médicos que a Autora tem **hipertensão arterial pulmonar**, **síndrome de Sjögren** e **fibrose pulmonar secundária** a **síndrome de Sjögren**.

3. No tocante à a **síndrome de Sjögren**, foi participado que a Autora já efetuou tratamento para controle da doença com Ciclofosfamida e Azatioprina, apresentando piora evolutiva. Atualmente a Requerente tem alto risco de mortalidade pela gravidade da doença, com necessidade de alto fluxo de oxigênio domiciliar. Desse modo, visando a melhora do quadro pulmonar, foi prescrito tratamento com **Rituximabe 500mg**, na posologia de 02 frascos por via intravenosa nas semanas 0 e 2, repetindo o esquema em 06 meses.

4. Quanto à **hipertensão arterial pulmonar**, foi relatado que a Autora apresenta baixo índice cardíaco e elevada resistência vascular pulmonar. Não tolera exercício e tem grave limitação física imposta por sua doença, com marcadores de acompanhamento que determinam gravidade. O uso de Sildenafil 25mg, *adquirida por recursos próprios*, não resultou benefício clínico expressivo. Submetida ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, foi classificada como **Grupo 1** (Nice 2018), **Classe Funcional IV**. O teste de caminhada de 6 minutos não foi realizado pela intolerância da Autora e justificada pela sua Classe Funcional. Desse modo, foi prescrito tratamento com **Iloprosta 10mcg/mL**, por via inalatória 06 vezes ao dia. Caso não efetue a terapia proposta, a Autora irá cursar com progressão da doença.

5. Códigos da Classificação Internacional de Doença (CID-10) mencionados: **M35.0 – síndrome seca (Sjögren)**, **J84.1 – outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose** e **I27.0 – hipertensão pulmonar primária**.

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 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 **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, artralgias 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 idade¹.
2. A **hipertensão pulmonar (HP)** é uma síndrome clínica e hemodinâmica, que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar. Este aumento de resistência pode estar associado a várias condições médicas subjacentes ou a uma doença que afete exclusivamente a circulação pulmonar. Apesar de ser

¹ SBR – Sociedade Brasileira de Reumatologia. Síndrome de Sjögren. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/sindrome-de-sjogren/>>. Acesso em: 31 jul. 2023.



considerada uma doença rara, a HP está se tornando um problema de saúde global cada vez mais comum e associada a um prognóstico ruim. Dados epidemiológicos estimam que a incidência mundial de HP seja entre 2 e 5 pacientes acometidos a cada milhão de adultos por ano, sendo que a incidência aumenta em indivíduos com idade acima de 65 anos. Uma alta carga de mortalidade está associada à doença, principalmente quando há ausência de tratamento específico, casos nos quais é estimada uma sobrevida mediana de 2,8 anos².

3. A **classificação** mais atual da HP em adultos e crianças divide-se em cinco subgrupos, de acordo com mecanismos fisiopatológicos similares, apresentação clínica, características hemodinâmicas e abordagem terapêutica: **Grupo 1: hipertensão arterial pulmonar (HAP)**; Grupo 2: HP devido à doença cardíaca esquerda; Grupo 3: HP devido à doença pulmonar ou hipóxia; Grupo 4: HP devido à obstrução de artérias pulmonares; Grupo 5: HP com mecanismos multifatoriais ou não claros².

4. Na **Classe Funcional IV**, os pacientes com HAP tem incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes no repouso e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito².

DO PLEITO

1. **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 microscópica e pênfigo vulgar³.

2. A **Iloprosta** é um análogo sintético da prostaciclina. Está indicada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar (grupo I OMS) em pacientes com sintomas classe funcional III ou IV (NYHA)⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Em síntese, a Autora tem **hipertensão arterial pulmonar, síndrome de Sjögren e fibrose pulmonar secundária a síndrome de Sjögren**. Na presente demanda, tem solicitação médica para tratamento com **Rituximabe 500mg e Iloprosta 10mcg/mL**.

2. Visando analisar o uso do medicamento **Rituximabe** para o quadro apresentado pela Autora – **síndrome de Sjögren** e suas comorbidades, foi realizada consulta em bula³ aprovada pela ANVISA, e observou-se que **não há indicação prevista** para tratamento do diagnóstico descrito para a Autora. Sendo assim, sua indicação, nesse caso, é para **uso off-label**.

3. Usa-se o termo *off label* para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Engloba variadas situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração

² BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta Nº 10, de 18 de julho de 2023. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Pulmonar. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portariaconjuntano10pcdthipertensaopulmonar.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2023.

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: 31 jul. 2023.

⁴ Bula do medicamento Iloprosta (Ventavis[®]) por Bayer S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=170560076>>. Acesso em: 31 jul. 2023.



de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas; indicações e posologias não usuais; administração do medicamento por via diferente da preconizada; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento⁵.

4. Conforme a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, que 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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

5. Assim, excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não consta 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 **síndrome de Sjögren** e suas comorbidades.

6. Avaliando o uso do medicamento **Rituximabe** no tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora, um levantamento bibliográfico em base científica localizou o seguinte conteúdo:

- Os resultados de um ensaio randomizado sobre a análise de custo-efetividade do **Rituximabe** no tratamento de fadiga e secura oral na **síndrome de Sjögren** primária demonstrou que tal medicamento não é clinicamente eficaz nem custo-efetivo nesta população de pacientes⁶.
- Uma avaliação das evidências atuais sobre a eficácia e segurança de medicamentos tópicos e sistêmicos em pacientes com **síndrome de Sjögren** primária para as recomendações de tratamento da *European League Against Rheumatism* relataram que:
 - ✓ os tratamentos tópicos para boca seca e olho seco são seguros e eficazes.
 - ✓ os dois maiores estudos randomizados controlados envolvendo **Rituximabe** *versus* placebo não relataram resultados significativos no desfecho primário⁷.
- De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia, ainda não existe uma cura definitiva para a **síndrome de Sjögren**, mas o diagnóstico e intervenções precoces podem melhorar em muito o prognóstico. O tipo do tratamento vai depender dos sintomas (que podem ser bastante variados) e da sua gravidade. Medicamentos anti-inflamatórios, corticoides e/ou imunossupressores poderão ser utilizados quando houver manifestação mais graves, objetivando melhora da inflamação e evitando sequelas¹.

7. Frente o exposto, observa-se que, **até a presente data, não foram identificados os estudos com embasamento científico robusto que amparam o uso do Rituximabe síndrome de Sjögren** e suas comorbidades.

⁵ MINISTERIO DA SAUDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Uso off label: erro ou necessidade?* Rev. Saúde Pública [online]. 2012, vol.46, n.2, pp.395-397. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000200026>. Acesso em: 31 jul. 2023.

⁶ BOWMAN SJ, EVERETT CC, O'DWYER JL, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome [published correction appears in Arthritis Rheumatol. 2020 Oct;72(10):1748]. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(7):1440-1450. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296257/>>. Acesso em: 31 jul. 2023.

⁷ BRITO-ZERÓN P, RETAMOZO S, KOSTOV B, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2019;5(2). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749986/>>. Acesso em: 31 jul. 2023.



8. No que tange à disponibilização, informa-se que embora o medicamento **Rituximabe** seja padronizado pela Secretaria de Estado do Rio de Janeiro (SES/RJ), por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o seu fornecimento **não está autorizado** para o quadro clínico declarado para a Autora – **síndrome de Sjögren, inviabilizando seu recebimento por via administrativa.**

9. Quanto ao quadro de hipertensão pulmonar, considerando que a Autora pertence ao **Grupo 1: hipertensão arterial pulmonar (HAP) com Classe Funcional IV**, o medicamento pleiteado **Iloprostá 10mcg/mL** **está indicado em bula**⁴ para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora – **hipertensão arterial pulmonar**, conforme relato médico.

10. Destaca-se que o medicamento **Iloprostá**, **encontra-se listado** no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), conforme RENAME/2022, cuja competência de fornecimento ocorre por meio da aquisição realizada pela SES/RJ com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde a título de ressarcimento, na modalidade Fundo a Fundo. Para definição dos critérios de acesso o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da Hipertensão Arterial Pulmonar (Portaria Conjunta Nº 10, de 18 de julho de 2023). Contudo, destaca-se que frente a **recente publicação da referida Portaria**, até o presente momento o referido medicamento **não integra** a relação estadual de medicamentos do CEAF-RJ.

11. Atualmente, para o tratamento da **hipertensão arterial pulmonar**, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT)¹, conforme Portaria conjunta Nº 10, de 18 de julho de 2023, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Pulmonar. Por conseguinte, a **Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro** (SES/RJ) **disponibiliza**, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e conforme o **disposto** nas Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS e 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, **disponibiliza** os seguintes medicamentos: Sildenafil 20mg, Ambrisentana 5mg e 10mg e Bosentana 62,5mg e 125mg.

12. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS), verificou-se que a Autora **não está cadastrada** no CEAF para a retirada do medicamentos padronizados pelo SUS.

13. De acordo com o Protocolo Ministerial, as classes terapêuticas e os medicamentos preconizados por esse PCDT são: BCC – Nifedipino e Anlodipino; os inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) – Sildenafil; os antagonistas de receptor da endotelina 1 (ERA) – Ambrisentana e Bosentana; e o prostanóide – Iloprostá².

14. Pacientes com estratificação de risco intermediário devem fazer uso de terapia combinada com Sildenafil + Ambrisentana **ou** Bosentana. Já os pacientes com estratificação de risco alto devem fazer uso de terapia combinada com Sildenafil + Ambrisentana **ou** Bosentana + Iloprostá. A avaliação para transplante deve ser considerada².

15. Elucida-se que os documentos médicos **divergem** da terapia proposta no PCDT ou não apresentam a terapêutica já empregada. **Desse modo, sugere-se a apresentação de novo documento médico que mencione a estratificação de risco da Autora e quais as terapias já foram instituídas no tratamento. Caso haja alguma contraindicação aos medicamentos disponibilizados pelo SUS, deve ser justificada de forma técnica.**



16. Informa-se que este Núcleo **não identificou** Protocolo Clínico ou Diretrizes Terapêuticas publicado⁸ ou em elaboração⁹ para o manejo da **síndrome de Sjögren**. Ademais, acrescenta-se que o medicamento pleiteado **Rituximabe** até o momento **não** foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC¹⁰ para o tratamento de pacientes com tal condição¹¹.

17. No que concerne ao valor, no Brasil, para um medicamento ser comercializado 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)¹².

18. De acordo com publicação da CMED, 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.

19. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta à Tabela de Preços CMED, tem-se¹³:

- **Iloprosta 10mcg/mL** – apresenta preço de fábrica correspondente a R\$ 1.197,82 e preço de venda ao governo correspondente a R\$ 939,93, sem imposto.
- **Rituximabe 500mg** – apresenta menor preço de fábrica consultado correspondente a R\$ 1.374,00 e preço de venda ao governo correspondente a R\$ 1.078,18, no ICMS 20%.

É o parecer.

À 23ª Vara 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
ID: 5083037-6

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

⁸ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>>. Acesso em: 10 mar. 2023.

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. PCDT em elaboração. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>>. Acesso em: 10 mar. 2023.

¹⁰ 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: 10 mar. 2023.

¹¹ 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: 10 mar. 2023.

¹² 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/precos>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

¹³ 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_pmyg_2023_07_v1.pdf/@@download/file>. Acesso em: 24 jul. 2023.