



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1053/2023

Rio de Janeiro, 07 de agosto de 2023.

Processo nº 5003133-69.2023.4.02.5107,
ajuizado por

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

I – RELATÓRIO

1. De acordo com laudo médicos padrão para pleito judicial de medicamentos da Defensoria Pública do Estado do Rio de Janeiro (Evento 1, ANEXO3, Págs. 4 e 5), não datado, emitido pelo médico , a Autora apresenta **lúpus eritematoso sistêmico** com **nefrite lúpica** classe IV e V, em imunossupressão. Em uso de prednisolona 5mg (Predsim[®]), hidroxicloroquina 400mg, desogestrel 7,5 mg (Cerazette[®]) e micofenolato de mofetila 500mg (Cellcept[®]). Classificações Internacionais de Doenças (CID-10) informadas: **M32.1 – Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas; N08.5 - Transtornos glomerulares em doenças sistêmicas do tecido conjuntivo.**

2. Conforme laudo médico do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Evento 6, ANEXO2, Página 1), emitido em 28 de junho de 2023, pela médica , a Autora foi diagnosticada com **lúpus eritematoso sistêmico** em 2009, apresentando rash malar, poliartrite, FAN 1:640 nuclear homogêneo, anemia hemolítica, leucopenia e linfopenia. Fez uso de azatioprina 150mg e hidroxicloroquina 400mg de 2009 até 2019. Em 2018, evoluiu com proteinúria nefrótica e hematúria com dimorfismo eritrocitário, configurando nefrite lúpica em vigência de imunossupressão. Foi submetida a pulsoterapia com ciclofosfamida durante 6 meses e micofenolato de mofetila 3g ao dia, como manutenção. Em junho de 2020 apresentou reativação da **nefrite lúpica** em uso dos medicamentos. Realizada biópsia renal com histopatológico evidenciando nefrite classe IV a V. Submetida a pulsoterapia com ciclofosfamida + metilprednisolona, sem resposta. Realizada nova tentativa com micofenolato de mofetila, também sem resposta. Diante do quadro, todas as medicações disponibilizadas pelo SUS não apresentaram resposta, sendo indicado o uso de **Rituximabe 500mg** – nos dias 0 e 15, repetir o ciclo a cada 6 meses.

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 Itaboraí, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos – REMUME – Itaboraí- RJ, publicada pela Portaria Nº 005 SEMSA/GAB/2022 de 30 de março de 2022.

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 pneumonite¹.

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria nº 21, de 01 de novembro de 2022. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20221109_pcdt_lupus.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2023.



2. A **nefropatia lúpica** pode assumir uma grande variedade de expressões histopatológicas, sendo a doença glomerular mediada por complexos imunes, a mais comum². O envolvimento renal no lúpus eritematoso sistêmico (LES) ocorre clinicamente em cerca de 60% dos pacientes e pode determinar alterações tubulares, intersticiais, vasculares e glomerulares. No entanto, é o envolvimento desse último compartimento que determina a maior parte dos sinais e sintomas da nefrite lúpica. À semelhança das manifestações em outros sistemas, a nefrite lúpica também apresenta graus distintos de gravidade, com períodos de atividade e remissão, que determinam a escolha dos agentes terapêuticos a serem empregados. A biópsia permite o reconhecimento de marcadores diagnósticos e prognósticos que podem influenciar a escolha terapêutica³.

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 de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia, Artrite Reumatoide, Leucemia Linfóide Crônica, Granulomatose com Poliangite (Granulomatose de Wegener) e Poliangite Microscópica⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento **rituximabe 500mg/50mL** apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), porém **não apresenta indicação em bula**⁴ para o tratamento do **lúpus eritematosos sistêmicos (LES)**. Isto significa que o medicamento não está aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o manejo dessa patologia, o que caracteriza **uso off-label**.

2. 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. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁵.

3. Trata-se de Autora com diagnóstico de LES com nefrite lúpica refratária aos tratamentos previamente usados (ciclofosfamida, micofenolato de mofetila e de sódio, azatioprina, hidroxicloroquina e pulsoterapia com corticoide) (Evento 6, ANEXO2, Página 1).

² SANTOS-ARAÚJO. C., PESTANA. M. Tratamento da nefrite lúpica. Disponível em:

<www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/783/460>. Acesso em: 07 ago. 2023.

³ REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Consenso da sociedade brasileira de reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/djJsyRJDV9kY8Mm3jbbgmFy/#>>. Acesso em: 07 ago. 2023.

⁴ 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: 07 ago. 2023.

⁵ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. Rev. Bras. Farm., vol. 91, n° 1, p.3-8, 2010.

Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2023.



3. Ressalta-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 eles⁶.
4. O referido medicamento **não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico/Nefrite lúpica⁷.
6. Embora seja padronizado pela Secretaria de Estado do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o fornecimento de **Rituximabe** **não está autorizado** para a patologia declarada para a Autora – Lúpus Eritematoso Sistêmico/Nefrite Lúpica, **inviabilizando seu recebimento por via administrativa**.
5. Ressalta-se que a SES/RJ, em consonância com **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Lúpus Eritematoso Sistêmico** (Portaria Conjunta n° 21, de 01 de novembro de 2022) disponibiliza os seguintes medicamentos **por meio do CEAF**: Hidroxiquina 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), Micofenolato de Mofetila 500mg (comprimido); e **por meio do Elenco Estadual**: Micofenolato de Mofetila 500mg (comprimido) e Micofenolato de sódio 360mg (comprimido).
6. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (Hórus) verificou-se que a Autora **possui histórico de cadastro** no CEAF **apenas** para o medicamento micofenolato de sódio 500mg (comprimido) e hidroxiquina 400mg (comprimido). Entretanto, o médico assistente afirma que já fez uso de outro medicamento fornecido por meio do CEAF, a saber: azatioprina.
7. Destaca-se que todas as opções terapêuticas indicadas no PCDT supracitado, no manejo da complicação renal refratária, foram utilizadas no caso em tela, com manutenção de atividade da doença. Ou seja, foram esgotadas as terapias medicamentosas disponibilizadas pelo SUS no manejo do quadro clínico da Autora, justificando o uso do medicamento Rituximabe.
8. 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)⁸.
9. De acordo com publicação da CMED⁹, 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 n° 6, de 2013, que

⁶ 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: < <https://journal.einstein.br/pt-br/article/utilizacao-do-rituximabe-como-tratamento-para-o-lupus-eritematoso-sistêmico-avaliacao-retrospectiva>>. Acesso em: 07 ago. 2023.

⁷ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>>. Acesso em: 07 ago. 2022.

⁸ 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/cmcd/apresentacao>>. Acesso em: 07 ago. 2023.

⁹ 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: 07 ago. 2023.



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.

10. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED o medicamento referência **Rituximabe 500mg/50mL (Bio-Manguinhos)** possui os seguintes Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), respectivamente ¹⁰: R\$ 11.370,49 e R\$ 8.922,42.

É o parecer.

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

MILENA BARCELOS DA SILVA

Assistente de Coordenação

CRF- RJ 9714

ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe

CRF-RJ 10.277

ID. 436.475-02

¹⁰BRASIL 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_06_v1.pdf/@@download/file>. Acesso em: 07 ago. 2023.