



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1499/2023

Rio de Janeiro, 25 de outubro de 2023.

Processo nº 5107834-02.2023.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **23ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe 500mg**.

I – RELATÓRIO

1. Para a elaboração do presente parecer técnico, foram avaliados os documentos médicos em impresso da Defensoria Pública da União (Evento 1_ANEXO2_Páginas 10/14), preenchido em 04 de setembro de 2023, pela médica e laudo e receituário médicos do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Evento 1_ANEXO2_Páginas 15/16), emitidos em 05 de julho de 2023, pela médica .
2. Narram os referidos documentos que a Autora tem diagnóstico de **lúpus eritematoso sistêmico** com **anemia hemolítica autoimune, leucopenia e plaquetopenia** com FAN positivo, dependente de altas doses de Prednisona para controle do quadro clínico, com uso de doses maiores a 20mg/dia por pelo menos 6 anos (atualmente em uso de 40mg/dia).
3. Já efetuou tratamento prévio com Azatioprina, porém apresentou farmacodermia grave. Foi refratária ao tratamento com Metotrexato, Ciclosporina e Micofenolato de Mofetila na dose tolerada. A Hidroxicloroquina foi utilizada somente como adjuvante, pois não é capaz de controlar o quadro isoladamente. Os demais medicamentos padronizados pelo Sistema Único de Saúde como Dapsona e Talidomida não apresentam indicação técnica para o caso.
4. Desse modo, foi prescrito à Autora o medicamento **Rituximabe 500mg**, na posologia de **01 grama por via intravenosa, repetindo o esquema após 15 dias**, para controle do quadro e redução da corticoterapia (diante dos efeitos colaterais como hipertensão, diabetes, osteoporose e obesidade). Entretanto, ante à espera da liberação do medicamento, a Autora apresentou reativação da anemia hemolítica com nova necessidade de internação hospitalar em maio de 2023. Desse modo, a médica assistente reforça a necessidade do medicamento **Rituximabe** para quadros hematológicos graves como o caso em questão. A duração do tratamento ocorrerá de acordo com a resposta da primeira infusão.
5. Códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) mencionados: **M32.1 – lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas** e **D59.1 – outras anemias hemolíticas auto-ímmunes**.

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. 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.
2. A **anemia hemolítica autoimune (AHAI)** é uma condição clínica incomum em que autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial. A **AHAI** é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. Na **AHAI** a quente, os autoanticorpos “quentes” reagem mais fortemente à temperatura corporal (37° C), sendo incapazes de aglutinar as hemácias, e a hemólise ocorre pela destruição pelo sistema reticuloendotelial. Na **AHAI** a frio, os autoanticorpos

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria Conjunta 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: 25 out. 2023.



“frios” se ligam aos eritrócitos em temperaturas entre 4 o -18° C, podendo levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea, e, ao ser ativado o sistema complemento, ocorre a hemólise. Na forma mista, os dois tipos de autoanticorpos coexistem. A **AHAI** também pode ser classificada com base em sua etiologia. A **AHAI** idiopática ou primária não apresenta correlação com a doença de base, já a secundária está associada a doenças linfoproliferativas, imunodeficiências, uso de medicamentos ou neoplasias. Trata-se de condição rara, não havendo estudos disponíveis com dados de prevalência ou incidência nacionais ou internacionais².

3. **Leucopenia** é a redução do número de leucócitos no sangue. É uma das principais causas de encaminhamento de pacientes e indivíduos sadios ao hematologista. Em grande parte dos casos, a leucopenia não passa de uma manifestação hematológica de alguma situação temporária³.

4. A **plaquetopenia** o termo é utilizado para designar uma doença das plaquetas, células que compõem o sangue, mas em quantidades reduzidas neste caso. Plaquetas ou trombócitos são células presentes no sangue e produzidas na medula óssea cuja função é coagular o sangue, impedindo que o paciente sofra hemorragias⁴.

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 vulgar⁵.

III – CONCLUSÃO

1. Narram os documentos médicos que a Autora padece de **lúpus eritematoso sistêmico** com **anemia hemolítica autoimune**, **leucopenia** e **plaquetopenia** com FAN positivo. Já tendo feito uso de um diversificado esquema terapêutico, apresenta nesta demanda, solicitação médica para tratamento com **Rituximabe 500mg**.

2. Visando avaliar o uso do medicamento **Rituximabe 500mg** para o quadro apresentado pela Autora, foi realizada consulta em bula⁵ aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, e observou-se que **não há indicação prevista** para tratamento do **lúpus eritematoso sistêmico**, **anemia hemolítica autoimune** e suas comorbidades. 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. Engloba variadas situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas;

² BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 27, de 26 de novembro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Hemolítica Autoimune. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_anemia_hemolitica_autoimune_2018.pdf>. Acesso em: 25 out. 2023.

³ HEMORIO – INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI. Leucopenia. Orientações Básicas aos Pacientes e Familiares. Disponível em: <<http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/Manuais/Leucopenia.pdf>>. Acesso em: 25 out. 2023.

⁴ Rede Dor São Luiz. Trombocitopenia. Disponível em: < <https://www.rededorsaoluiz.com.br/doencas/trombocitopenia>>. Acesso em: 25 out. 2023.

⁵ 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: 25 out. 2023.



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 medicamento⁶.

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 2013⁷. Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento **Rituximabe** no tratamento da condição descrita para a Autora (Evento 1_ANEXO2_Páginas 10/16).

5. Recentemente foi aprovada a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, que dispõe sobre os processos de incorporação de tecnologias ao Sistema Único de Saúde – 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 pleiteado, até o momento, não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento do **lúpus eritematoso sistêmico, anemia hemolítica autoimune** e suas comorbidades⁸.

7. De acordo com literatura científica consultada, a terapêutica do **Rituximabe** no **lúpus eritematoso sistêmico (LES)** já conta com relatos de séries de casos com resultados satisfatórios. Publicações têm confirmado o papel do **Rituximabe** no tratamento de diversas manifestações sistêmicas do **LES**, com melhora dos parâmetros clínicos de artrites, serosites, nefrites, **anemias hemolíticas** e **plaquetopenias**, além de recuperação dos parâmetros sorológicos e dos indicadores de atividade de doença, permitindo, assim, reduzir ou suspender medicações, como corticosteroides e outros imunossupressores⁹.

8. A terapia com **Rituximabe** demonstrou eficácia significativa na anemia hemolítica autoimune nas formas primária e secundária, e na linha de frente, bem como em ambientes recidivantes. Na **anemia hemolítica autoimune refratária à corticoides** (*caso em tela*), o **Rituximabe** desempenha um papel estabelecido na recidiva da doença, proporcionando uma alternativa segura e eficaz. A terapia com **Rituximabe** em primeira linha está associada a taxas de resposta mais altas e melhor sobrevida livre de recidiva quando comparada à terapia com corticosteroides, permitindo uma duração limitada do tratamento e deve ser considerada em casos selecionados onde a terapia prolongada com corticosteróides não é desejável¹⁰.

9. No que tange à disponibilização no âmbito do SUS, embora o medicamento **Rituximabe** seja padronizado pela Secretaria de Estado do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o seu fornecimento não está autorizado para as doenças declaradas para a Autora – **[M32.1 – lúpus eritematoso disseminado**

⁶ MINISTERIO DA SAUDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Use off label: erro ou necessidade?* Rev. Saúde Pública [online]. 2012, vol.46, n.2, pp.395-397. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmnGR/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 25 out. 2023.

⁷ BRASIL. Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm>. Acesso em: 25 out. 2023.

⁸ 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: 25 out. 2023.

⁹ 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: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v12n1/pt_1679-4508-eins-12-1-0036.pdf>. Acesso em: 25 out. 2023.

¹⁰ Murakhovskaya I. Rituximab Use in Warm and Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. J Clin Med. 2020 Dec 13;9(12):4034. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/12/4034>>. Acesso em: 25 out. 2023.



(sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas e D59.1 – outras anemias hemolíticas auto-ímmunes] – **inviabilizando seu recebimento por via administrativa.**

10. Acrescenta-se que a **anemia hemolítica autoimune** é uma doença rara (não havendo estudos disponíveis com dados de prevalência ou incidência nacionais ou internacionais)². Nesse sentido, cumpre salientar que 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 Raras¹¹ 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.

11. 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 raras¹².

12. Assim, considerando o quadro clínico do qual padece a Autora, informa-se que:

- Para o tratamento do **lúpus eritematoso sistêmico**, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**¹ desta doença e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) atualmente **disponibiliza**, no CEAF, os medicamentos: Metotrexato 2,5mg (comprimido) e 25mg/mL (solução injetável – ampola de 2mL); Hidroxicloroquina 400mg (comprimido); Ciclosporina 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e 100mg/mL (solução oral); Azatioprina 50mg. Para o tratamento do **LES com acometimento renal**, a SES disponibiliza os medicamentos Azatioprina e Micofenolato de Mofetila 500mg (protocolo estadual);
- Para o tratamento da **anemia hemolítica autoimune**, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**² desta doença e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) atualmente **disponibiliza**, no CEAF, os medicamentos: Ciclosporina 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e 100mg/mL (solução oral) e imunoglobulina humana 5g (frasco).

13. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica – HÓRUS verificou-se que a Autora **está cadastrada** no CEAF para o recebimento dos medicamentos padronizados Micofenolato de Mofetila 500mg e Hidroxicloroquina 400mg, com *status* de dispensação **encerrada**.

14. Neste momento, resgata-se o relato médico informando que a Autora “... *já efetuou tratamento prévio com Azatioprina, porém apresentou farmacodermia grave. Foi refratária ao tratamento com Metotrexato, Ciclosporina e Micofenolato de Mofetila na dose tolerada. A Hidroxicloroquina foi utilizada somente como adjuvante, pois não é capaz de controlar o quadro isoladamente. Os demais medicamentos padronizados pelo Sistema Único de Saúde como Dapsona e Talidomida não apresentam indicação técnica para o caso*”. **Desse modo, foram esgotadas todas as opções terapêuticas ofertadas pelo SUS.**

15. Destaca-se que o medicamento pleiteado possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

¹¹ BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível:

<http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 25 out. 2023.

¹² CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Março/2015. Disponível em:

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio_pcdt_doenasraras_cp_final_142_2015.pdf>. Acesso em: 25 out. 2023.



16. Em caráter informativo, ressalta-se que, conforme observado em consulta ao sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), atualmente, encontra-se em **atualização** o PCDT para o manejo da **anemia hemolítica autoimune**, em atualização ao PCDT vigente¹³.

17. No que concerne ao valor do medicamento pleiteado, 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)¹⁴.

18. De acordo com publicação da CMED¹⁵, 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 contemprar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

19. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta à Tabela de Preços CMED, para o ICMS 20%, tem-se¹⁶:

- **Rituximabe 10mg/mL, frasco com 50mL** – apresenta menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 6.870,08 e menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 5.390,95.

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

JACQUELINE ZAMBONI

MEDEIROS
Farmacêutica
CRF- RJ 6485
ID: 5013397-7

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹³ 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: 25 out. 2023.

¹⁴ 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: 25 out. 2023.

¹⁵ 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/arquivos/pdf_conformidade_gov_20230912_083151803.pdf>. Acesso em: 25 out. 2023.

¹⁶ 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_pmv_2023_06_v1.pdf/@download/file>. Acesso em: 25 out. 2023.