



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0274/2024

Rio de Janeiro, 21 de fevereiro de 2024.

Processo nº 5000845-84.2024.4.02.5117,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **2ª Vara Federal de São Gonçalo**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Rituximabe 500mg/50mL**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento médico do Hospital Universitário Antônio Pedro (Evento 1, ANEXO3, Páginas 5-6), emitidos em 01 e 29 de novembro de 2023, pela médica a Autora, 51 anos, em acompanhamento no serviço de neurologia deste hospital desde 2017 quando abriu quadro de **mielite transversa com tetraparesia** e retenção urinária. Fez pulsoterapia com corticoide, não havendo melhora. Submetida a plasmaférese, evoluindo com pequena melhora na força de membros superiores. Submetida também a imunoglobulina venosa. Após investigação, foi diagnosticada com **neuromielite óptica** com anti-NMO (fevereiro/2018) positivo. Em abril de 2018, foi submetida a ressonância magnética de crânio, que não mostrou alterações, e de coluna cervical que mostrou hipersinal em T2 acometendo transição bulbo-medular e CA-C5. No momento, deambula sem auxílio, apresenta força, reflexos e sensibilidade preservados. Funções fisiológicas normais. Apresenta espasmos e câimbras em membros superiores e em membros inferiores. Faz uso de azatioprina 150 mg/dia, gabapentina 2400 mg/dia (2 comprimidos de 400 mg pela manhã, tarde e noite) e duloxetine 60 mg/dia. Devido à gravidade no início da doença, optamos por prescrever **rituximabe 500mg** de 15/15 dias durante um mês, após **1 grama** a cada 6 meses intravenoso de modo a diminuir chances de surto e evolução da doença. Código de Classificação Internacional de Doenças, mencionados (CID-10): **G36.0 – Neuromielite óptica [doença de Devic]** e **R52.1 - Dor crônica intratável**.

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 Portaria no 006/SEMSADC/2022, publicada no Diário Oficial do Município, de 11 de fevereiro de 2022 da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São Gonçalo dispõe sobre a relação dos medicamentos que farão parte da grade de medicamentos da rede de atenção básica, os quais deverão estar disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde, a saber, a REMUME – São Gonçalo.

DO QUADRO CLÍNICO

1. **Mielite** é a inflamação do parênquima da medula espinhal e, tem múltiplas causas. As principais alterações clínicas encontradas em pacientes com mielite são os sintomas motores e sensitivos que se relacionam diretamente com a porção afetada da medula. O nível sensitivo, isto é, o local onde se encontra a alteração de sensibilidade, relaciona-se diretamente com o nível da lesão na medula. Pessoas com lesões na medula cervical apresentam perda dos movimentos e da sensibilidade em membros superiores e inferiores; já pacientes com lesões na medula torácica e lombar apresentam perda dos movimentos e da sensibilidade nos membros inferiores. Com frequência, pacientes com mielite apresentam retenção urinária e fecal, em virtude dos problemas de inervação da bexiga e do reto¹.
2. **Mielite transversa (MT)** consiste em inflamação focal da medula espinal por condição neuroimune, com extensão de um ou mais níveis, na ausência de lesão compressiva. O dano aos neurônios medulares causa disfunção neurológica de graus variáveis, incluindo dor, fraqueza, déficits sensitivos e/ou disfunção autonômica. A fraqueza pode acometer apenas membros inferiores ou os quatro membros. Queixas sensitivas compreendem dormência, formigamento, hipersensibilidade, queimação e sensação de constricção circunferencial. Com a disfunção autonômica, pode ocorrer perda fecal ou constipação, assim como retenção ou incontinência urinária e disfunção erétil. A MT pode ser classificada pela causa, em idiopática ou secundária; pela apresentação, em aguda, subaguda ou crônica; ou pela extensão, em parcial (quando poupa o segmento anterior ou posterior no corte axial), completa ou longitudinalmente extensa – esta quando acomete três ou mais níveis².

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 340 p. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2024.

²BARRETO, L.C. Mielopatias inflamatórias. Revista Baiana de Saúde Pública. v. 46, supl. 1, p. 69-99 out./dez. 2022. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/02/1415203/rbsp_v46supl1_5_3785.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2024.



3. **Neuromielite óptica (NMO)** e as doenças a ela relacionadas (espectro neuromielite óptica – DENMO) são desordens imunomediadas, inflamatórias e desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC). A prevalência de NMO é bastante variável nos estudos atuais, entre 0,5 – 1,0 por 100.000 habitantes. A média de idade na apresentação é de 39 anos, com casos também descritos em crianças e na população idosa. As mulheres são mais comumente afetadas, com incidência até 10 vezes maior quando comparada aos homens. As principais características clínicas da NMO incluem ataques agudos de neurite óptica bilateral, ou rapidamente sequencial ou mielite transversa com curso recidivante. A neurite óptica apresenta graus variados de perda de visual, normalmente associada à dor ocular e à mobilização. Outros sintomas sugestivos de NMO incluem episódios de náuseas e vômitos intratáveis, soluços, sonolência diurna ou narcolepsia, obesidade, distúrbios neuroendócrinos, que reforçam o comprometimento do SNC, além da medula espinhal e nervos ópticos. A NMO tem um curso recidivante em 80% – 90% ou mais dos casos. A recaída ocorre no primeiro ano após um evento inicial em 60% dos pacientes e em três anos em 90%³.

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 Poliangeite (Granulomatose de Wegener) e Poliangeite Microscópica e Pênfigo vulgar⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento **rituximabe 500mg/50mL possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), contudo **não apresenta indicação descrita em bula** para o tratamento de **mielite transversa e neuromielite óptica**, quadro clínico apresentado pela autora, conforme documentos médicos. Assim, **sua indicação, nesse caso, configura 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, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁵.

3. 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 2013⁶. Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento **rituximabe** no tratamento da **mielite transversa e neuromielite óptica**.

³ Azevedo, B.K.G; Oliveira, M.S; Mora Neto, V.A; Fukuda, J.S; Fukuda, T.G. Doença do Espectro Neuromielite Óptica (DENMO). Rev. Cient. HSI 2019; Jun (3):70-77. Disponível em:

<<https://revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br/index.php/RCHSI/article/download/21/3/39>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

⁴Bula do medicamento Rituximabe por Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BIO-MANGUINHOS%20RITUXIMABE>>. Acesso em: 21 fev.2024.

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: 24 jan. 2024.

⁶BRASIL. 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: 21 fev. 2024.



4. Informa-se que, a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022⁷, autoriza o uso ***off-label*** de medicamento em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa, desde que seu uso tenha sido recomendado pela 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. O medicamento **rituximabe** até o momento **não foi analisado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)⁸ para o tratamento da **mielite transversa** e da **neuromielite óptica**.
6. De acordo com literatura consultada, na apresentação do quadro de **mielite transversa (MT)**, é importante a hospitalização do paciente para monitorizar sinais vitais, manejar intercorrências respiratórias e complicações urinárias e intestinais, além de proceder à investigação diagnóstica. Apesar de evidências insuficientes, o uso de corticoide na MT é amplamente aplicado para evitar danos decorrentes do edema medular, podendo levar à recuperação mais rápida e menor incapacidade. Outras terapias como plasmaférese, ciclofosfamida e **rituximabe** podem ser empregados a depender da suspeita clínica².
7. Em estudos envolvendo a **neuromielite óptica (NMO)** as opções atuais de tratamento são corticosteróides, drogas imunossupressoras ou agentes biológicos. Uma revisão sistemática com metanálise realizada em 2016, forneceu evidências de que a terapia com Rituximabe reduz a frequência de recidivas da doença e incapacidade neurológica em pacientes com neuromielite óptica⁹.
8. De 2005 a 2015, vários estudos prospectivos e retrospectivos com Rituximabe indicaram remissão sustentada em até 83% dos pacientes com NMO. Além disso, o Rituximabe foi superior ao micofenolato ou à azatioprina. A dosagem de rituximabe é de 375 mg/m² semanalmente para quatro doses, ou 1.000 mg a cada duas semanas para um total de duas doses, seguidas de infusões programadas a cada seis meses¹⁰.
9. Considerando o exposto, este Núcleo entende que **existe evidência científica** para o uso do **rituximabe** no tratamento do quadro clínico da autora.
10. No que tange à disponibilização do medicamento pleiteado no âmbito do SUS, elucida-se que **rituximabe 500mg é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), por meio 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, bem como ao disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 (estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF). Os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças (Classificação Internacional de Doenças, CID-10) contempladas no PCDT, e na legislação.
11. Destaca-se que as doenças da Demandante a saber: **G36.0 – neuromielite óptica [doença de Devic]**, **mielite transversa** e **R52.1 - dor crônica intratável**, não estão entre as doenças

⁷DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.313-de-21-de-marco-de-2022-387356896>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

⁸BRASIL. 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 fev. 2024.

⁹ SATO, D., et al. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. Arq Neuropsiquiatr 2012;70(1):59-66. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v70n1/a12v70n1.pdf>> Acesso em: 21 fev. 2024.

¹⁰ Sherman E, Han MH. Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Curr Treat Options Neurol. 2015 Nov;17(11):48. doi: 10.1007/s11940-015-0378-x. PMID: 26433388; PMCID: PMC4592697.



contempladas para a retirada do medicamento pela via do CEAf, impossibilitando a obtenção do rituximabe 500mg pela via administrativa.

12. Salienta-se que, até o momento, o Ministério da Saúde **ainda não publicou** o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹¹ que verse sobre a **mielite transversa e neuromielite óptica** – quadro clínico apresentado pela autora e, portanto, **não há lista oficial e específica de medicamentos** que possam ser implementados nestas circunstâncias.

13. 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)**¹².

14. De acordo com publicação da CMED¹³, 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, m consulta a Tabela de Preços CMED, o Bio-Manguinhos **rituximabe 10mg/mL** frasco 50mL possui preço de fábrica R\$ 11.370,49 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 8.922,42, para o ICMS 20%¹⁰.

É o parecer.

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

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

¹¹Comissão 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 fev. 2024.

¹²BRASIL 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: 21 fev. 2024.

¹³BRASIL 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_20240103_180512786.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2024.