



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 0935/2023

Rio de Janeiro, 10 de maio de 2023.

Processo nº 0852804-98.2023.8.19.0001
ajuizado por .

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 1º **Juizado Especial de Fazenda Pública** da Comarca da Capital do Estado do Rio de Janeiro quanto ao medicamento **Rituximabe 500mg/50mL** (Mabthera®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos em impresso próprio e formulário do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Num. 55707704 – Pág. 1), (Num. 55707706 – Pág. 1) e (Num. 55707709 – Pág. 1), emitidos em 20 de maio e 10 de junho de 2022, pelo médico , a Autora, 80 anos, portadora de **lúpus eritematoso sistêmico** desde 2016 quando apresentou poliartralgia inflamatória, fadiga, anemia hemolítica autoimune por anticorpo frio (IgM + C3d⁺, coombs direto positivo), FAN 1/80 padrão homogêneo e pontilhado reticulado, com complemento (C3 e C4 baixos) consumidos. Iniciou Hidroxicloroquina e Prednisona 20 a 40mg/dia, posteriormente dada a pouca resposta, associou Azatioprina na dose de 200mg/dia, mas com refratariedade da doença, já que mantinha Hb que atingiu 8g/dl. Em fevereiro de 2020 apresentou início de hematúria dismórfica, associado a manutenção da anemia hemolítica, fadiga intensa e tornou a cair o complemento e elevar anti-DNA (1/40). Atualmente apresenta índice de atividade da doença SLEDAI de 12. EBV-PCR (28/12/21) e Mycoplasma IgM e IgG (28/12/21) negativos.

2. Iniciado há 1 ano o tratamento com Micofenolato de Mofetil 3g/dia e manutenção de Sulfato de Hidroxicloroquina na tentativa de controle da atividade da doença de base, porém apresentou hictéria, piora de Raynaud com parestesia, queda da Hb para 7g/dl, obrigando a retornar a corticoterapia a níveis elevados. Tendo em vista a refratariedade a Sulfato de Hidroxicloroquina, Azatioprina e Micofenolato de Mofetil associado a cortico-dependência com os efeitos colaterais a médio-longo prazo, foi solicitado início de Rituximabe venoso como tentativa de controle da atividade da doença e redução do risco de morbi-mortalidade associado a corticoterapia e anemia hemolítica em paciente idosa (dado alto risco cardiovascular). Foi mencionada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M32.1 - - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas**, e prescrito, o medicamento:

- **Rituximabe 500mg/50mL** (Mabthera®) – aplicar 1 grama (dois frascos) intravenoso em bomba infusora com intervalo de 15 dias (D0 e D15), com cuidados de infusão conforme orientação em bula. Repetir o ciclo a cada 6 meses, por tempo indeterminado.



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.
9. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, Anexo XXXVIII, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e as Diretrizes para a Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Para efeito deste Anexo, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos.

DO QUADRO CLÍNICO

1. O **lúpus eritematoso sistêmico (LES)** é uma doença autoimune multissistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, com consequente inflamação em diversos órgãos, que pode



resultar em dano tecidual e disfunção de órgãos. Sua etiologia permanece pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos para o surgimento da doença. As manifestações 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 pneumonite. Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais observados. Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positivação do anti-DNA nativo e, nas formas mais graves, trombocitopenia¹.

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 “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.

DO PLEITO

1. O **Rituximabe** (Mabthera[®]) é um antineoplásico e antirreumático, um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno CD-20 dos linfócitos B, iniciando reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Está indicado para o tratamento de Linfoma não Hodgkin, Artrite reumatoide, Leucemia linfoide crônica e Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener), poliangiite microscópica (PAM) e Pênfigo vulgar³.

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 21, de 01 de novembro de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20221109_pcdt_lupus.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2023.

²BRASIL. 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: 10 mai. 2023.

³Bula do medicamento Rituximabe (Mabthera[®]) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MABTHERA>>. Acesso em: 10 mai. 2023.



III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autora, 80 anos, com diagnóstico de **lúpus eritematoso sistêmico** desde 2016, e anemia hemolítica autoimune por anticorpo frio, com refratariedade a Sulfato de Hidroxicloroquina, Azatioprina e Micofenolato de Mofetil associado a cortico-dependência, sendo solicitado início de **Rituximabe**.

2. Informa-se que o medicamento **Rituximabe 500mg/50mL** (Mabthera[®]) **não apresenta indicação descrita em bula**³ para o tratamento do **lúpus eritematoso sistêmico**, quadro clínico da Autora, conforme documento médico (Num. 55707704 – Pág. 1). Assim, **sua indicação, nesse caso, configura uso off-label**.

3. O uso *off-label* do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula. Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação isso não implica que esta seja a única possível e que o medicamento só possa ser usado para ela. Outras indicações podem estar sendo, ou vir a ser estudadas, as quais, submetidas à Anvisa quando terminados os estudos, poderão vir ser aprovadas e passar a constar da bula. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por exemplo, ampliar o uso do medicamento para outra faixa etária, para uma fase diferente da mesma doença para a qual a indicação foi aprovada, ou para uma outra doença, assim como o uso pode se tornar mais restrito do que inicialmente se aprovou⁴.

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 2013⁵. Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento **Rituximabe** no tratamento **lúpus eritematoso sistêmico**.

5. Todavia, a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022⁶, 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 (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS), demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Contudo o medicamento **Rituximabe** ainda **não foi avaliado** pela CONITEC para o tratamento de **Lúpus Eritematoso Sistêmico**⁷.

6. De acordo com literatura consultada, a terapêutica do **Rituximabe** no **lúpus eritematoso sistêmico** 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,

⁴ANVISA. Agência Nacional de vigilância Sanitária. Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos. Disponível em:

<[⁵BRASIL. 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://antigo.anvisa.gov.br/en_US/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352702&_101_type=content&_101_group#:~:text=Quando%20o%20medicamento%20C3%A9%20empregado,que%20n%C3%A3o%20consta%20da%20bula.> . Acesso em: 10 mai. 2023.</p></div><div data-bbox=)

<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm>. Acesso em: 10 mai. 2023.

⁶DIÁRIO 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: 10 mai. 2023.

⁷BRASIL. 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: 10 mai. 2023.



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 imunossupressores⁸.

7. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado, insta informar que **Rituximabe 500mg** é **disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) aos pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e conforme o disposto na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Portaria de Consolidação 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. Para o caso em tela (**lúpus eritematoso sistêmico** - doença apresentada pela Autora), o **Rituximabe não é padronizado no SUS**.

8. Acrescenta-se que o **lúpus eritematoso sistêmico** é uma doença rara (a incidência estimada em diferentes locais do mundo é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano. No Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano, de acordo com um estudo epidemiológico realizado na região Nordeste)¹. 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 Raras⁹ 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.

9. 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 raras¹⁰.

10. Considerando a doença de base da Requerente, 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: Hidroxiquina 400mg, Azatioprina 50mg, Ciclosporina, nas concentrações de 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e 100mg/mL (solução oral), Danazol 100mg e Metotrexato 2,5mg (comprimido) e 25mg/mL (solução injetável – ampola de 2mL).

11. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS), verificou-se que a Autora **está cadastrada** no CEAF para

⁸MACHADO, 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/v12n12/pt_1679-4508-eins-12-1-0036.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2023.

⁹BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 10 mai. 2023.

¹⁰CONITEC. 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: 10 mai. 2023.



recebimento dos medicamentos Hidroxicloroquina 400mg e Micofenolato de Mofetila 500mg, tendo efetuado a última retirada em 24 de abril de 2023, no Polo RioFarmes.

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

É o parecer.

Ao 1º Juizado Especial de Fazenda Pública da Comarca da Capital do Estado do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS

Farmacêutica
CRF-RJ 14680
ID. 4459192-6

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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