



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 2259/2022

Rio de Janeiro, 21 de setembro de 2022.

Processo nº 0016209-49.2022.8.19.0008,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **2ª Vara Cível** da Comarca de Belford Roxo do Estado do Rio de Janeiro quanto ao medicamento **Rituximabe 500mg** (Mabthera®).

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração deste parecer técnico foram considerados o laudo médico padrão para pleito judicial de medicamentos (fls. 17 a 18) e documento médico em impresso do Hospital Universitário Pedro Ernesto (fl. 19), não datados, ambos emitidos pelo médico neurologista

2. De acordo com tais documentos, a Autora, 42 anos (Carteira de Identidade – fl.12), apresenta diagnóstico compatível com **paquimeningite hipertrófica e encefalite de tronco cerebral (rombencefalite)** granulomatosa, doença rara, de etiologia ainda indeterminada, cursando com episódios graves e recorrentes de meningite com alto risco de sequelas. A doença vem se manifestando desde 2017, com episódios recorrentes de síndrome tronco cerebral e síndrome cerebelar em 2018 e 2020. Episódio mais recente em março de 2021. Em maio de 2021 foi submetida a pulsoterapia, com melhora do quadro neurológico. Foi, posteriormente, submetida a imunossupressão com Ciclofosfamida, tendo completado 9 ciclos na dose máxima. Apresentou falha terapêutica a imunossupressão com Azatioprina, tendo sido prescrito para recuperação neurológica o uso contínuo do medicamento **Rituximabe 500mg** (Mabthera®) na posologia de 4 frascos a cada 6 meses. Foi participado pelo médico assistente que caso a Autora não faça o uso do tratamento proposto, há risco de sequelas neurológicas completas e definitivas, devendo ser realizado o medicamento prescrito de 6 em 6 meses uma vez que a Requerente não respondeu às outras terapias.

3. Foi mencionado o seguinte código da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **G03.1 – meningite crônica**.

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 Belford Roxo, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME – Belford Roxo, disponível no Portal da Prefeitura de Belford Roxo: <<https://transparencia.prefeituradebelfordroxo.rj.gov.br/>>.
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. **Paquimeningite Hipertrófica (PH)** é uma doença inflamatória crônica rara, que se caracteriza por espessamento da dura-máter, frequentemente secundária a infecções, carcinomatose e doenças inflamatórias. Os sintomas mais comuns são cefaleia e neuropatia. O estudo histopatológico é fundamental para o diagnóstico¹.
2. O termo **rombencefalite** corresponde a doenças inflamatórias que afetam o rombencéfalo (tronco cerebral e cerebelo). Rombencefalites possuem uma grande variedade de etiologias, algumas delas graves e potencialmente fatais sem o tratamento precoce correto. O rombencéfalo é composto pela ponte, pelo cerebelo e pelo bulbo. Além disso, o termo encefalite do "tronco cerebral" tem sido muitas vezes utilizado de forma intercambiável com rombencefalites e encefalite de tronco².
3. A síndrome da **meningite crônica** caracteriza-se por desenvolvimento insidioso de cefaleia, letargia, confusão mental, náuseas, vômitos, sinais meníngeos, pleocitose do fluido cérebro-espinhal e, em certas ocasiões, hiperproteínoorraquia e diminuição da glicorraquia, tendo,

¹ OLIVEIRA, S.T. et al. Análise de Ressonância Magnética em paciente com paquimeningite hipertrófica idiopática – relato de caso. Vol. 4 nº 16 (2019): Campus Sobral. Disponível em: <<http://www.periodicos.ufc.br/eu/article/view/62306>>. Acesso em: 21 set. 2022.

² CAMPOS, L.G. et al. Rombencefalites: ensaio iconográfico. Radiologia Brasileira, vol. 49, nº 5, 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/rj/rb/a/NJYxPTTsXrmhT6QdGzKYgcm/?lang=pt>>. Acesso em: 21 set. 2022.



pelo menos, quatro semanas de duração. É uma síndrome relativamente frequente, que pode ser causada por doenças, tanto infecciosas como não infecciosas, tais como neoplasias, patologias linfomieloproliferativas, colagenoses e outras patologias de etiologia desconhecida³.

DO PLEITO

1. O **Rituximabe** (Mabthera[®]) 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 Poliangiite (Granulomatose de Wegener); Poliangiite Microscópica; e Pênfigo vulgar⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Elucida-se que o medicamento **Rituximabe 500mg não apresenta indicação em bula**⁴, aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento quadro clínico que acomete a Autora – **paquimeningite hipertrófica e meningite crônica de etiologia indeterminada**, configurando 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 paciente⁵.

3. Excepcionalmente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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 2013. Contudo, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento **Rituximabe** no tratamento da **paquimeningite hipertrófica e meningite crônica de etiologia indeterminada**.

4. Recentemente foi aprovada 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 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. O **Rituximabe não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora.

³ BRITO, R.C. et al. Meningite crônica: seus dilemas e desafios. Ver. Bras. Neurol. Vol. 28, nº 4 p. 113-121, 1992. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-197996>>. Acesso em: 21 set. 2022.

⁴ 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: 21 set. 2022.

⁵ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 21 set. 2022.



6. Este Núcleo buscou por evidências científicas para avaliar a indicação do **Rituximabe** no tratamento da **paquimeningite hipertrófica**.

7. Em paquimeningite hipertrófica (PH) intracraniana doença refratária a esteroides e imunomoduladores. O tratamento subsequente com **rituximabe** mostrou resposta clínico-radiológica. Embora o rituximabe não atravesse a barreira hematoencefálica fisiologicamente, em processos inflamatórios dentro do SNC a barreira pode se tornar permeável para anticorpos monoclonais, por isso pode representar a próxima melhor opção terapêutica no PH relacionado a IgG4 refratário a esteroides/imunomoduladores⁶.

8. Atualmente, não há consenso sobre o tratamento para pacientes com Paquimeningite hipertrófica idiopática. Há preferência pelo tratamento com glicocorticóides no diagnóstico seguido da adição de outros agentes imunossupressores em caso de recorrência. O **rituximabe** é usado em pacientes que não responderam a glicocorticoides ou a agentes poupadores de esteroides convencionais⁷. Cabe resgatar relato médico (fl. 19) que a Autora já fez uso de corticoterapia e imunossupressores (ciclofosfamida e azatioprina) apresentando falha terapêutica.

9. Quanto à disponibilização, informa-se que o **Rituximabe 500mg é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Os medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica somente serão autorizados e disponibilizados aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, 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.

10. Elucida-se que a **patologia da Demandante: meningite crônica, representada pela CID10: G03.1, não está entre as contempladas para a retirada do medicamento pela via do CEAF, impossibilitando a obtenção do Rituximabe 500mg de forma administrativa.**

11. Não há Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde que oriente o manejo da **Meningite Crônica e Paquimeningite Hipertrófica**. Assim como não há na lista oficial de medicamentos para dispensação no âmbito do município e do estado do Rio de Janeiro, **não** há fármacos que se configurem como **substitutos** (alternativas terapêuticas) ao medicamento pleiteado **Rituximabe** para o caso clínico em questão.

12. O medicamento pleiteado **Rituximabe** (Mabthera[®]) possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

13. Por fim, quanto à solicitação da Defensoria Pública do Estado do Rio de Janeiro (fls. 7 a 8, item “XII – DO PEDIDO”, subitens “c” e “e”) referente ao provimento de “... *outros medicamentos, produtos complementares e acessórios que (...) se façam necessários ao tratamento da moléstia*” da Autora, vale ressaltar que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem emissão de laudo que justifique a necessidade dos mesmos, uma vez que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias pode implicar em risco à saúde.

⁶ Liao B, Kamiya-Matsuoka C, Fang X, Smith RG. Refractory IgG4-related intracranial hypertrophic pachymeningitis responded to rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014 Oct 29;1(4):e41. doi: 10.1212/NXI.0000000000000041. PMID: 25364775; PMCID: PMC4215390. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215390/>. Acesso em: 21 set. 2022.

⁷ De Virgilio A, et. Al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: an autoimmune IgG4-related disease. *Immunol Res*. 2017 Feb;65(1):386-394. doi: 10.1007/s12026-016-8863-1. PMID: 27592235. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27592235/>. Acesso em: 21 set. 2022.



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

É o parecer.

**À 2ª Vara Cível da Comarca de Belford Roxo do Estado do Rio de Janeiro
para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.**

ALINE ROCHA S. SILVA

Farmacêutica
CRF-RJ 14.429
ID. 4357788-1

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