

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT- FEDERAL Nº 1096/2017

Rio de Janeiro, 28 de novembro de 2017.

Processo n° 0212473-69.2017.4.02.5101 ajuizado por

neste ato representada por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 28ª Vara Federal, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos Micofenolato de Mofetila 500mg, Hidroxicloroquina 400mg, Colecalciferol 7000UI (Addera® D₃) e Rituximabe 500mg.

I - RELATÓRIO

- 1. Para a elaboração deste Parecer Técnico foram considerados os documentos médicos não datados e emitidos em 2017. Os documentos médicos acostados às folhas 27 e 29 não foram considerados por apresentarem identificação do profissional emissor ilegíveis.
- 2. De acordo com documentos médicos do Hospital Federal dos Servidores do Estado (fls. 23 a 26 e 28), emitidos em data não especificada pelos médicos
- a Autora é portadora de **lúpus eritematoso sistêmico de** acometimento cutâneo, hematológico e renal, com quadro de anemia hemolítica refratária com Coombs positivo previamente. Em uso de **Micofenolato de Mofetila** e **Hidroxicloroquina**, além de Prednisona 60mg ao dia, mantendo hemoglobina de 8,1; com queda progressiva. Necessita com urgência do tratamento com **Rituximabe 1g**, por tempo indeterminado. Foi submetida recentemente a Metilprednisolona por três dias, sem resposta satisfatória. Foi citada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (**CID-10**): **M32.8 Outras formas de lúpus eritematoso disseminado [sistêmico]**. Foram prescritos à Autora:
 - Prednisona 20mg 03 comprimidos ao dia;
 - Micofenolato de Mofetila 500mg 03 comprimidos no almoço e 03 comprimidos no jantar;
 - Hidroxicloroquina 400mg 01 comprimido, 5x na semana;
 - Ácido fólico 5mg 01 comprimido ao dia;
 - Colecalciferol 7000UI (Addera® D₃) uma cápsula gelatinosa por semana, durante oito semanas;
 - Rituximabe 500mg aplicar dois frascos por via intravenosa no dia 0 e no dia 14, em seguida a cada seis meses.



3. Acostado às fls. 41 a 45 encontra-se o Formulário Médico da Defensoria Pública da União, preenchido em 13 de outubro de 2017 pela médica

informando que a Autora apresenta diagnóstico de **lúpus eritematoso sistêmico com envolvimento cutâneo, renal e hematológico (anemia hemolítica autoimune refratária)**. Já fez uso de corticoide oral em altas doses (Prednisona) e pulsoterapia com Metilprednisolona, Micofenolato de Mofetila, Azatioprina e Hidroxicloroquina. Foi informado que a Autora apresenta indicação de tratamento com o medicamento **Rituximabe 500mg**, na posologia de <u>02 frascos por via endovenosa nos dia 0 e 14 e após, de 06 em 06 meses, de modo contínuo</u>. Caso não seja submetida ao tratamento indicado, a Autora corre risco de morte devido ao quadro de anemia severa.

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 as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
- 3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, considera, inclusive, as normas de financiamento e de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
- 4. 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).
- 5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
- 6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DA PATOLOGIA

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 pneumonite. O diagnóstico é estabelecido a partir da presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, em qualquer momento da vida dos pacientes, propostos pelo American College of Rheumatology (ACR), que são: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlcera oral, artrite, serosite (pleurite ou pericardite), alteração renal, alteração neurológica, alterações hematológicas, alterações imunológicas e anticorpo antinuclear (FAN). O envolvimento articular é frequente, sendo detectado em mais de 90% dos pacientes durante a evolução da doença1.

- O comprometimento renal no LES é frequente e resulta de deposição de complexos imunes e da infiltração de linfócitos a nível glomerular, tubulointersticial e vascular, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, mas claramente, multifactoriais. A manifestação da nefrite lúpica varia com sexo, idade e raça e os sinais sugestivos de nefropatia podem aparecer em qualquer fase de evolução da doença. A nefrite lúpica é classificada em quatro classes, sendo a classe IV, caracterizada por proliferação difusa, lesões de necrose, depósitos subendoteliais, proteinúria e hematúria e se não tratada pode evoluir para insuficiência renal².
- A expressão lúpus eritematoso cutâneo é aplicada a pacientes com lesões cutâneas produzidas pelo lúpus eritematoso, independentemente de o comprometimento ser exclusivamente cutâneo ou parte de uma doença sistêmica³.
- Alterações hematológicas do LES são: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000 leucócitos/ml em duas ou mais ocasiões), linfopenia (menor que 1.500 linfócitos/ml em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000 plaquetas/ml na ausência de outra causa)3.
- Anemia hemolítica auto-imune (AHAI) é uma doença adquirida, de origem imunológica, ou seja, o indivíduo adquire ou fabrica, em algum momento da sua vida, um anticorpo que destrói suas próprias hemácias (glóbulos vermelhos). Não é contagiosa e nem hereditária. Na AHAI, o sistema imunológico do indivíduo passa a não reconhecer as suas hemácias c<mark>om</mark>o próprias, vendo-as como elementos estranhos ao organi<mark>sm</mark>o. Uma vez atingidas pelos anticorpos, são destruídas no baço. A redução de hemácias é também conhecida como "anemia". A doença pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais frequente no adulto jovem, podendo ser desencadeada por fatores não identificados, ou secundária a algumas situações clínicas4.

http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/L--pus-Eritematoso-Sist--mico.pdf. Acesso em:

http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/Manuais/Anemia_hemol%C3%ADtica_auto_Imune.pdf. Acesso em: 27 nov. 2017.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Protoco<mark>lo C</mark>línico e Diretrizes Terapêuticas – Lúp<mark>us</mark> Eritematoso Sistêmico. Portaria SAS/MS nº 100, de 07 de fevereiro de 2013. Disponível em:

²⁷ nov. 2017.

² SANTOS-ARAÚJO, C., PESTANA, M. Tratamento da nefrite lúpica. Acta Med Port. v. 21, n. 3, p.259-272, 2008. Disponível em: http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/783/460. Acesso em: 27 nov. 2017.

BERBERT, A.L.C., Luous eritematoso cutâneo - aspectos clínicos e laboratoriais. Anais brasileiros de dermatologia. 2005;80 (2):119-31. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n2/a02v80n02.pdf. Acesso em: 27 nov. 2017.

INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI - HEMORIO, Manual do Paciente - Anemia Hemolítica Auto-imune. Disponível em:



DO PLEITO

- O Micofenolato de Mofetila está indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados e para o tratamento de rejeição que não esteja respondendo ao tratamento habitual em pacientes adultos que tenham recebido transplante de rins, coração ou figado. Deve ser usado juntamente com a ciclosporina A e corticosteroides⁵.
- A Hidroxicloroquina possui diversas ações farmacológicas que podem estar envolvidas em seu efeito terapêutico, tais como interação com grupos sulfidrila, interferência com a atividade enzimática, ligação ao DNA, estabilização das membranas lisossômicas, inibição da formação de prostaglandinas, quimiotaxia das células polimorfonucleares e fagocitose, possível interferência com a produção de interleucina 1 dos monócitos, e inibição da liberação de superoxidase dos neutrófilos. Dentre suas indicações, consta o tratamento de **lúpus eritematoso sistêmico**⁶.
- O Colecalciferol (Addera® D₃) está indicado no tratamento auxiliar da desmineralização óssea pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de quedas e fraturas em idosos com deficiência de Vitamina D^7 .
- 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 Reumatóide, Leucemia Linfoide Crônica, Granulomatose com Poliangeite (Granulomatose de Wegener) e Poliangeite Microscópica8.

III - CONCLUSÃO

- Inicialmente informa-se que o medicamento Hidroxicloroquina 400mg possui indicação clínica, que consta em bula⁶, para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – lúpus eritematoso sistêmico (fls. 23/24 e 41/45).
- Quanto aos medicamentos pleiteados Micofenolato de Mofetila 500mg e Rituximabe 500mg, não possuem indicação em bula para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como "off label".
- O uso off-label é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seia, não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia. Porém isso não implica que seja incorreto. 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

⁵ Bula do medicamento Micofenolato de Mofetila por Accord Farmacêutica. Disponível em:

https://singularmedicamentos.com.br/viewfile/anexo?item=17356>. Acesso em: 27 nov. 2017.

⁶ Bula do medicamento Sulfato de Hidroxicloroquina (Reuquinol®) por Apsen Farmacêutica S.A. Disponível em: http://www.apsen.com.br/novas_bulas/aberta2/REUQUINOL_Bula_Paciente_V01.pdf, Acesso em: 27 nov. 2017.

⁷ Bula do medicamento Colecalciferol (Addera D₃®) por Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Disponível em: https://www.onofre.com.br/estatico/Bula/634028.pdf. Acesso em: 27 nov. 2017.

Bula do medicamento Rituximabe (MabThera®) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/m/mabthera/Bula-MabtheraIV-Profissional.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2017.



paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar⁹.

- 4. O uso do **Micofenolato de Mofetila** tem sido avaliado como terapia do **lúpus eritematoso sistêmico**, principalmente em pacientes com <u>comprometimento renal</u>. Uma revisão sistemática com metanálise reuniu 2846 estudos com o objetivo de comparar diferentes tratamentos imunossupressores usados no **LES** com <u>acometimento renal</u> do tipo proliferativo difuso comprovado por biópsia, inclusive o **Micofenolato**, avaliando a eficácia e a segurança dos medicamentos. O estudo concluiu que o **Micofenolato** é tão efetivo quanto o medicamento Ciclofosfomida em induzir a remissão da nefrite lúpica, sendo mais seguro e levando a um menor risco de dano irreversível aos ovários. Também foi demonstrado que o **Micofenolato** é mais efetivo do que a Azatioprina na terapia de manutenção em prevenir a recidiva da nefrite sem levar a efeitos adversos graves¹⁰.
- 5. 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, <u>é utilizado off-label</u> 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 eles¹¹.
- 6. Diante do exposto, ressalta-se que os medicamentos pleiteados Micofenolato de Mofetila 500mg e Rituximabe 500mg apresentam indicação clínica para o tratamento do quadro clínico da Autora.
- 7. Em relação ao medicamento pleiteado **Colecalciferol** (Addera $^{\otimes}$ D₃), cumpre esclarecer que vários autores têm demonstrado maior prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes com LES em comparação a indivíduos saudáveis ou com outras doenças reumatológicas. Pacientes com LES apresentam múltiplos fatores de risco de deficiência de 25(OH)D. A fotossensibilidade característica da doença e a recomendação quanto ao uso de protetor solar determinam menor exposição do indivíduo ao sol, diminuindo a produção cutânea de vitamina D. Além disso, comprometimento renal grave que pode ocorrer nesses pacientes, com a presença de nefrite lúpica, pode alterar a etapa de hidroxilação da $25(OH)D^{12}$.
- 8. Nes<mark>se</mark> sentido, informa-se que o medicamento pleitead<mark>o Colecalciferol</mark> (Addera[®] D₃) apresent<mark>a i</mark>ndicação clínica para o tratamento da Autora.
- 9. Quanto à disponibilização dos medicamentos pleiteados no âmbito do SUS, insta mencionar que:

⁹ ANVISA - Agência Nacional de Vigil<mark>ância</mark> Sanitária. Uso *off label* de medicame<mark>ntos</mark>. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/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=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>.

Acesso em: 28 nov. 2017.

The state of the s

¹¹ 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

eins-12-1-0036.pdf >. Acesso em: 28 nov. 2017.

12 TEIXEIRA T.M., COSTA C.L., Papel da vitamina D no Lúpus eritematoso Sistêmico , Ver Nutr , Campinas, 25(4): 531-538, jul./ago., 2012. Disponível em http://www.scielo.br/pdf/rn/v25n4/a10v25n4.pdf>. Acesso em 28 nov.2017.



- Colecalciferol (Addera[®] D₃) <u>não integra</u> nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro.
- 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 enquadrem nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e conforme o disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS. Com base no exposto acima, cabe esclarecer que os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Estatística Internacional de Problemas e Doenças Relacionadas à Saúde (CID-10) autorizadas. Assim, elucida-se que a dispensação do medicamento Rituximabe 500mg não está autorizada para a patologia da Autora: M32.1 lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas, inviabilizando que a Autora receba o medicamento por vias administrativas.
- Micofenolato de Mofetila 500mg está padronizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ), por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Imunossupressão no Transplante Renal¹³ e no PCDT para imunossupressão no transplante hepático em Pediatria¹⁴, Ademais, a SES-RJ disponibiliza no CEAF, o referido medicamento por liberação especial para Lúpus Eritematoso Sistêmico, conforme o caso da Autora.
- Hidroxicloroquina 400mg é <u>disponibilizada</u> pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ), no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos portadores de <u>lúpus eritematoso sistêmico</u>, conforme previsto nos critérios exibidos no <u>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do</u> <u>Lúpus Eritematoso Sistêmico</u>¹.
- 10. Para o tratamento do **Lúpus Eritematoso Sistêmico**, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**¹ desta patologia e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) <u>disponibiliza</u>, no CEAF, os medicamentos: **Hidroxicloroquina 400mg**, <u>Azatioprina 50mg</u>, <u>Ciclosporina</u>, nas concentrações de 25mg, 50mg e 100mg (cápsulas) e 100mg/mL (solução oral), <u>Danazol 100mg</u> e <u>Metotrexato 2,5mg</u> (comprimido) e <u>25mg/mL</u> (solução injetável ampola de 2mL).
- 11. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES-RJ, verificou-se que a Autora <u>está cadastrada</u> no CEAF para a retirada dos medicamentos <u>Hidroxicloroquina 400mg</u> (comprimido) e <u>Micofenolato de Mofetila 500mg</u> (comprimido) "liberação especial", tendo realizado a última retirada, apenas do <u>Micofenolato de Mofetila 500mg</u>, em 20 de outubro de 2017, no polo RIOFARMES.

¹³ BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Renal. Portaria SAS/MS nº 712 - 13/08/2014. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Imunossupressao_TransplanteRenal.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no transplante hepático em Pediatria. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-imunos-tx-hep-ped-retificado-2013.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2017.



- 12. Informa-se que através de contato eletrônico (*e-mail*) com a Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (SAFIE) da SES-RJ, em 28 de novembro de 2017, foi informado que <u>o medicamento pleiteado Hidroxicloroquina 400mg encontra-se, no momento, com estoque irregular</u>.
- 13. Adicionalmente, cumpre res<mark>salt</mark>ar que os medicamentos pleiteados **Micofenolato de Mofetila 500mg** e **Rituximabe 500mg** até o momento não foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ao SUS CONITEC para o tratamento do **Lupus Eritematoso Sistêmico**¹⁵.

É o parecer.

À 28^a Va<mark>ra Federal, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.</mark>

JULIANA PEREIRA DE CASTRO

Farmacêutica CRF-RJ 22.383 **GABRIELA CARRARA**

Farmacêutica CRF-RJ 21047 FERNANDO ANTÔNIO DE A. GASPAR

> Médico CRM-RJ 52.52996-3 ID. 3047165-6

MARCELA MACHADO DURAO

Farmacêutica CRF-RJ 11517 ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹⁵ COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS AO SUS – CONITEC. Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. Disponível em: http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>. Acesso em: 27 nov. 2017.



