



NOTA TÉCNICA Nº 181

Solicitante: Dra. Joriza Magalhães, 09ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0175450-2018.8.06.0001

Data: 11/11/2018

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
1. Considerações teóricas	2
2. Eficácia do medicamento	3
3. Evidências científicas	4
4. Dos Riscos	7
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	7
6. Sobre a liberação na ANVISA	7
7. Sobre a incorporação pela CONITEC	8
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS	8
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	9
10. Custo da medicação	10
11. Conclusões	11
12. Respostas aos questionamentos	11
13. Referências	12

NOTA TÉCNICA RÁPIDA

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



1) Tema:

Uso de Rituximabe (MabThera) para o tratamento de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) em paciente pós-transplantado renal.

1) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura).

A síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de proteinúria maciça, edema, hipoproteinemia e dislipidemia. Proteinúria maciça é definida como uma excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal em 24 horas ou acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas. A síndrome nefrótica acomete tanto adultos quanto crianças, sendo causada por doenças primariamente renais (síndrome nefrótica idiopática ou primária) ou por diversas outras doenças (síndrome nefrótica secundária). A síndrome nefrótica primária ou idiopática é a mais frequente tanto em adultos quanto em crianças. Em adultos, apenas 20%-25% dos casos são de síndrome nefrótica secundária (diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, infecções bacterianas e virais, neoplasias, medicamentos, entre outros). As doenças renais que causam síndrome nefrótica primária são glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI), alterações glomerulares mínimas (AGM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e mais raramente glomerulonefrite por IgA (GNIgA). Segundo dados internacionais, os principais tipos histológicos de glomerulonefrite que se manifestam por síndrome nefrótica primária em adultos são GESF (35%) e GNMI (33%). Atualmente, a GESF mostra uma incidência crescente e suplantou a da GNMI conforme relatado em algumas séries de casos.

A GESF não é uma entidade patológica específica, mas uma lesão histológica, muitas vezes de etiologia desconhecida, caracterizada por áreas segmentares da esclerose glomerular.

O tratamento da síndrome nefrótica consiste de medidas gerais e de medidas específicas, selecionadas de acordo com o tipo de doença primária renal. As medidas gerais incluem restrição de sal, uso judicioso de diuréticos para tratamento do edema, de inibidores da enzima conversora da angiotensina para redução da proteinúria, de estatinas para tratamento da dislipidemia conforme protocolo específico do Ministério da Saúde e anticoagulação no caso de fenômenos tromboembólicos. O tratamento da doença primária renal será



definido a partir do resultado da biópsia renal e fundamenta-se no emprego de corticosteroide e outros medicamentos imunossupressores.

2) Eficácia do medicamento

O rituximabe não está licenciado (não está registrado na ANVISA) para tratar GESF e, portanto, o uso para essa indicação é off-label, ou experimental. Isto é válido para o Brasil e para países desenvolvidos.

Estudo em receptores de transplante renal com GESF não relatou qualquer diferença significativa nos resultados do tratamento para aqueles tratados com rituximabe em comparação com aqueles que receberam outros imunossupressores.

Mabthera® é um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo / humano) que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. O antígeno está presente em > 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Após ligação com o anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado da membrana celular para o ambiente. O antígeno CD20 não circula no plasma como antígeno livre e, portanto, não compete pela ligação com anticorpos.

MabThera® liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Possíveis mecanismos para a lise celular são: citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e indução de apoptose. Os estudos in vitro demonstraram que MabThera® sensibiliza linhagens celulares do linfoma B humano resistentes a quimioterápicos para os efeitos citotóxicos de alguns desses agentes quimioterápicos.

MabThera® é indicado para o tratamento de:

Linfoma não Hodgkin

- pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia;
- pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP;
- pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia;
- pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.



Artrite reumatoide MabThera® em combinação com metotrexato está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF).

Leucemia linfóide crônica MabThera® em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento.

Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM) MabThera® em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento das seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM).

3) Evidências científicas

A maioria das evidências para o uso de rituximabe em adultos com GESF vem de estudos observacionais não controlados e não randomizados realizados com amostras pequenas. As populações dos estudos incluídos variaram, assim como a dose de rituximabe utilizada, o tratamento adjuvante e o tempo de acompanhamento. O estudo em receptores de transplante renal com GESF não relatou qualquer diferença significativa nos resultados do tratamento para aqueles tratados com rituximab em comparação com aqueles que receberam outros imunossuppressores. No entanto, as limitações descritas acima tornam difícil estabelecer conclusões firmes sobre a eficácia e segurança do rituximabe no tratamento de adultos com GESF.

Um estudo de coorte retrospectivo (**Spinner et al. 2015**) comparou tratamentos com dose única de rituximabe (mediana 200 [variação de 100 a 1000] mg) para glomerulonefrite recorrente após o transplante renal com um grupo controle que não recebeu rituximabe. As formas de glomerulonefrite incluíram GESF, MCD, glomerulonefrite membranoproliferativa, nefropatia membranosa, nefrite lúpica, granulomatose de Wegener e nefropatia por imunoglobulina A. Dos 48 adultos incluídos, 25 (**n = 7 com GESF**) receberam tratamento com rituximabe e 23 (**n = 6 com GESF**) não receberam rituximabe. Ambos os grupos receberam outros tratamentos para glomerulonefrite recorrente e terapia anti-rejeição. A mediana do tempo de acompanhamento no grupo de intervenção foi de 769 (intervalo de 363 a 1301) dias em comparação com 1358 (intervalo de 236 a 2710) dias para o grupo controle ($p = 0,18$). Apenas 20 participantes do grupo de controle (**6 com GESF**) e 13 pessoas (**4 com GESF**) na intervenção foram avaliados para resultados de resposta ao tratamento por causa de várias exclusões.



Os autores incluíram uma análise que avaliou a resposta ao tratamento com base no tipo de glomerulonefrite. Dos 6 participantes com GESF tratados com rituximabe, **2 obtiveram resposta completa**, 1 obteve resposta parcial e **3 não responderam ao tratamento**. Em 4 participantes com GESF que não foram tratados com rituximabe, 2 obtiveram resposta completa, 1 obteve resposta parcial e 1 participante não respondeu ao tratamento. Os autores não relataram diferença significativa entre os grupos intervenção e controle nas taxas de resposta completa e parcial em adultos com GESF ou MCD ($p = 1,00$ para ambas as comparações).

4) Dos Riscos

Embora a maioria dos estudos não mencione efeitos adversos importantes além de reações relacionadas à infusão com o uso de RTX, há relatos de leucoencefalopatia causada pelo vírus JC, infecções por *Pneumocystis carinii* e doença ulcerativa gastrointestinal nos pacientes tratados com o rituximabe para outras indicações, deixando dúvidas relativas à segurança com o uso desse medicamento.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampolas de 500 mg.
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml 50 ml.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

O rituximabe não está licenciado (não está registrado na ANVISA) para tratar GESF e, portanto, o uso para essa indicação é off-label, ou experimental. Isto é válido para o Brasil e para países desenvolvidos.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não foram encontradas avaliações da CONITEC sobre a utilização de MabThera[®] para o tratamento de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) até o encerramento da presente nota técnica.



8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O Rituximabe é fornecido pelo SUS para o tratamento da artrite reumatóide, de acordo com o PCDT, e considerando a utilização prévia de alternativas terapêuticas disponíveis no SUS, como medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos (metotrexato, leflunomida ou sulfassalazina), ou ainda, medicamentos biológicos anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe), abatacepte e tocilizumabe. O uso do rituximabe como primeiro biológico deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os anti-TNF (e, também, ao abatacepte e tocilizumabe), situação em que deve ser prescrito associado a MMCD sintético, preferencialmente o metotrexato e para o tratamento de linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, na quimioterapia de primeira linha e de segunda linha.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos**, PORTARIA MINISTERIAL Nº 1320, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013, estabelece que a opção terapêutica inicial para GESF é prednisona, com índices de resposta (remissão parcial ou total da proteinúria) de 40%-50% em estudos de séries de casos, sendo que a falha na resposta está associada a maior risco de evolução para insuficiência renal crônica. Em caso de recidiva, pode-se empregar novo curso de corticosteroide. Nos casos de recidivas frequentes, resistência ao tratamento com corticosteroide, dependência do corticosteroide ou efeitos colaterais que limitem seu uso, estão indicadas ciclosporina ou ciclofosfamida; nesses casos recomenda-se a redução de dose do corticosteroide para no máximo 15 mg/dia. Ensaio clínico randomizado que comparou a associação ciclosporina e prednisona contra placebo e prednisona, houve aumento significativo na taxa de remissão (12% de remissão completa e 57% de remissão parcial comparados a 4% de remissão parcial no grupo placebo), além da prevenção do declínio da função renal. No entanto, a taxa de recidiva após a suspensão do tratamento foi elevada, em torno de 60%, dado que também foi verificado em outros estudos. Em relação ao tratamento da GESF, o índice de remissão da proteinúria elevou-se significativamente após o prolongamento do uso da prednisona de 8-12 para no mínimo 16 semanas, pois pacientes adultos em geral respondem mais tardiamente do que crianças.



10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
RITUXIMABE (PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.) 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FR VD TRANS X 50 ML	R\$ 6547,76	R\$ 9051,89	R\$ 5285,35	R\$ 42282,80	R\$ 42282,80
<p>PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo</p>					

11) Conclusões

O rituximabe não está licenciado (não está registrado na ANVISA) para tratar GESF e, portanto, o uso para essa indicação é off-label, ou experimental. Isto é válido para o Brasil e para países desenvolvidos.

A glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) são tipos de glomerulonefrite. A GESF não é uma entidade específica da doença, mas uma lesão histológica, muitas vezes de etiologia desconhecida, que é caracterizada por áreas segmentares da esclerose glomerular. A maioria das evidências para o uso de rituximabe em adultos com GESF vem de estudos observacionais não controlados e não randomizados realizados com amostras pequenas. As populações dos estudos incluídos variaram, assim como a dose de rituximabe utilizada, o tratamento adjuvante e o tempo de acompanhamento. O estudo em receptores de transplante renal com GESF não relatou qualquer diferença significativa nos resultados do tratamento para aqueles tratados com rituximab em comparação com aqueles que receberam outros imunossuppressores. As limitações descritas acima tornam difícil estabelecer conclusões firmes sobre a eficácia e segurança do rituximabe no tratamento de adultos com GESF.

12) Respostas aos Questionamentos

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;



O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampolas de 500 mg.
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml 50 ml.

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

O rituximabe não está licenciado (não está registrado na ANVISA) para tratar GESF e, portanto, o uso para essa indicação é off-label, ou experimental.

C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

O estudo em receptores de transplante renal com GESF não relatou qualquer diferença significativa nos resultados do tratamento para aqueles tratados com rituximab em comparação com aqueles que receberam outros imunossupressores.

D) Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?

Embora a maioria dos estudos não mencione efeitos adversos importantes além de reações relacionadas à infusão com o uso de RTX, há relatos de leucoencefalopatia causada pelo vírus JC, infecções por *Pneumocystis carinii* e doença ulcerativa gastrointestinal nos pacientes tratados com o rituximabe para outras indicações, deixando dúvidas relativas à segurança com o uso desse medicamento.

E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampolas de 500 mg.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml 50 ml.

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

O rituximabe não está licenciado (não está registrado na ANVISA) para tratar GESF e, portanto, o uso para essa indicação é off-label, ou experimental. Não está incorporada ao SUS.

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Sem mais a acrescentar.

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

O rituximabe não está licenciado (não está registrado na ANVISA) para tratar GESF e, portanto, o uso para essa indicação é off-label, ou experimental.

O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampolas de 500 mg.
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml 50 ml.



13) Referências

1. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos**, PORTARIA MINISTERIAL Nº 1320, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013.
2. Spinner M, L, Bowman L, J, Horwedel T, A, Delos Santos R, B, Klein C, L, Brennan D, C: Single-Dose Rituximab for Recurrent Glomerulonephritis Post-Renal Transplant. *Am J Nephrol* 2015;41:37-47. doi: 10.1159/000371587.
3. Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in adults: rituximab. Evidence summary [ES1] Published date: November 2016. NICE.
4. Nachman PH, Jennette C, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Brenner BM. *Brenner & Rector's The Kidney*.
5. Glasscock RJ. Syndromes of glomerular diseases. *Textbook of Nephrology*. 4th ed 2001. p. 649-53.
6. Schnaper HW, Robson AM, Kopp JB. Nephrotic Syndrome: Minimal Change Nephropathy, Focal Glomerulosclerosis, and Collapsing Glomerulopathy. In: Schrier RW (ed). *Diseases of the Kidney & Urinary Tract*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. 1585-672 p.
7. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(5):621-31.
8. Morales JV, Leal M, Lorentz A, Veronese FJ. Síndrome Nefrótica Primária em Adultos: Estudo de Coorte com Seguimento de 17anos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2008
9. Bula da medicação MabThera® (rituximabe) Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Solução para diluição para infusão 100 mg / 10 mL 500 mg / 50 mL. 02/06/2016.