



NOTA TÉCNICA NÚMERO 188

Solicitante: Dr. Francisco Eduardo

Fontenele Batista

Juiz da 09ª Vara da Fazenda Pública

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Número do processo:

0181807-78.2018.8.06.001

Data: 06/12/2018

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema ----- ---	2
2. Considerações teóricas-----	3-7
3. Eficácia medicamento----- do	7-13
4. Evidências científicas-----	13-14
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	14-15
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	15
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	15
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	15



9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	15-16
10. Custo da medicação-----	16
11. Conclusões-----	16-18
12. Referências-----	18-20

NOTA TÉCNICA

1. Tema

Trata-se da paciente M.I.S.D. brasileira, casada, RG: 2000030031053 SSP/CE, CPF 534.481.113-68, residente em Fortaleza, Ceará, com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (CID M 32.1). Segundo relatório médico está em acompanhamento no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo e já fez uso de prednisona, hidroxicloroquina e azatioprina. Vem apresentando plaquetopenia importante de 26.000/mm³, refrataria aos tratamentos prévios e por esse motivo necessita fazer uso do medicamento Rituximabe para prevenir risco de sangramento e óbito. Solicitado Rituximabe 500 mg , 02 FA ao dia no D0 e D15 a cada 02 meses.

2. Considerações teóricas



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.

LES afeta indivíduos de todas as raças, sendo 9 a 10 vezes mais frequente em mulheres durante a idade reprodutiva. A incidência estimada em diferentes locais do mundo é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano, e a prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas. 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. A mortalidade dos pacientes com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior do que a da população geral e está relacionada a atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC), a maior risco de infecções graves decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, sendo a doença cardiovascular um dos mais importantes fatores de morbidade e mortalidade dos pacientes. Fadiga é uma das queixas mais prevalentes do LES em atividade. Febre, geralmente moderada e com resposta rápida ao glicocorticoide (GC), é verificada na maioria dos pacientes no momento do diagnóstico. Mialgias, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica podem ser comumente encontradas nos pacientes com LES.

O envolvimento articular é a manifestação mais frequente, depois dos sintomas constitucionais, sendo detectado em mais de 90% dos pacientes durante a evolução da doença. Necrose asséptica de múltiplas articulações, principalmente da cabeça do fêmur, pode ocorrer, particularmente nos pacientes em uso de GC em dose ele-



vada por longos períodos. Perda de massa óssea com aumento do risco de osteoporose e fraturas geralmente está associada com uso crônico de GC e deficiência de vitamina D decorrente da baixa exposição solar. As lesões de pele são comuns e podem ser variadas.

A maioria dos pacientes apresenta fotossensibilidade após exposição à radiação solar ou artificial (lâmpadas fluorescentes ou halógenas). A clássica lesão em asa de borboleta, caracterizada por eritema malar e no dorso do nariz, preservando o sulco nasolabial, é identificada em menos de 50% dos casos. Úlceras orais e nasais, em geral indolores, são achados em cerca de um terço dos pacientes. As lesões do lúpus discoide manifestam-se por placas eritematosas cobertas por uma escama aderente, envolvendo comumente o couro cabeludo, as orelhas, a face e o pescoço. Inicialmente, essas lesões são hiperpigmentadas e evoluem com uma área central atrófica, com ausência de pelos. (18) Neste Protocolo, o lúpus discoide é abordado como uma forma de manifestação cutânea associada ao LES, sendo a sua forma isolada, sem manifestações sistêmicas, considerada uma doença dermatológica. No lúpus cutâneo subagudo, as lesões são simétricas, superficiais, não cicatriciais, localizadas em áreas fotoexpostas. Elas iniciam como pequenas pápulas eritematosas, progredindo para lesões anulares policíclicas ou papuloescamosas (psoriasiformes) e costumam cursar com a presença do anticorpo anti-Ro/SSA. O fenômeno de Raynaud, caracterizado por alterações vasculares (vasoconstrição e vasodilatação) que determinam mudança na coloração das extremidades (palidez, cianose e rubor), está presente em cerca de 16% a 40% dos pacientes e geralmente se associa com estresse emocional ou frio. Na experiência clínica, alopecia, geralmente difusa ou frontal, é um achado frequente, constituindo-se em um bom marcador de agudização do LES. Pericardite é a manifestação cardíaca mais comum, podendo ser clínica ou subclínica, e ocorre em até 55% dos pacientes. O derrame pericárdico geralmente é pequeno e detectável apenas por ecocardiografia, raramente evoluindo para tamponamento cardíaco ou pericardite constrictiva. Miocardite está frequentemente associada a pericardite, ocorrendo em cerca de 25% dos casos. Acometimento valvar é frequentemente detectado por ecocardiografia e o espessamento valvar é a alteração mais



encontrada. Endocardite de Libman- Sacks caracteriza-se por lesões verrucosas, localizadas especialmente nas valvas aórtica e mitral, sendo descritas em até 43% dos pacientes. Geralmente, apresenta um curso clínico silencioso, podendo, em raros casos, evoluir com eventos tromboembólicos e endocardite infecciosa. Episódios tromboembólicos também podem estar associados à presença de anticorpos antifosfolípídios e ao uso crônico de GC ou de anticoncepcional oral. Doença arterial coronariana, outra manifestação muito importante, está relacionada com processo acelerado de aterogênese e com morbidade e mortalidade precoces.

Envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes. A manifestação mais comum é pleurite com derrame de pequeno a moderado volume, geralmente bilateral; menos comumente, hipertensão pulmonar e pneumonite lúpica. A hipertensão pulmonar geralmente é de intensidade leve a moderada, ocorrendo em 12% a 23% dos casos. O quadro agudo de pneumonite cursa com febre, tosse, hemoptise, pleurisia e dispneia, detectada em até 10% dos pacientes. Mais raramente, encontram-se síndrome do pulmão encolhido e hemorragia alveolar aguda. 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, positividade do anti-DNA nativo e, nas formas mais graves, trombocitopenia e perda de função renal. Sintomas neuropsiquiátricos podem ocorrer nos pacientes com LES, sendo possível dividi-los em eventos primários (danos imunomediados no SNC) e secundários (repercussão da doença em outros órgãos ou complicações terapêuticas). O espectro clínico do lúpus neuropsiquiátrico inclui síndrome cerebral orgânica, psicose, quadros depressivos, déficits funcionais, acidentes vasculares encefálicos, neuropatias periféricas, neuropatias cranianas, mielite transversa e convulsões. Convulsão e psicose podem constituir-se na primeira manifestação isolada da doença. A atividade da doença pode ser avaliada pela combinação de anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Existem vários índices com sensibilidade semelhante para avaliar a atividade da doença, tais como: SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) , SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) e BI-



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

LAG (British Isles Lupus Assessment Group). A detecção de lesão irreversível ou sequela decorrente da doença pode ser medida por meio do SLICC/ACR DAMAGE INDEX (SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology) .

A identificação de fatores de risco, de complicações e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

O tratamento da pessoa com LES depende do tipo de manifestação apresentada e deve, portanto, ser individualizado. Dessa forma a pessoa com LES pode necessitar de um, dois ou mais medicamentos na fase ativa da doença e, pouco ou nenhum medicamento em outras fases (não ativas ou em remissão). Ao mesmo tempo, o tratamento sempre inclui medicações para regular as alterações imunológicas do LES e de medicamentos gerais para regular alteração que a pessoa apresente em consequência da inflamação causada pelo LES, como hipertensão, edema de membros inferiores, dores, febre etc. Os medicamentos que agem na modulação do sistema imunológico no LES incluem os corticoides , os antimaláricos e os imunossuppressores, em especial a azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato de mofetil. É necessário enfatizar a importância do uso dos fotoprotetores que devem ser aplicados diariamente em todas as áreas expostas à claridade. O produto deve ser reaplicado, ao longo do dia, para assegurar o seu efeito protetor. Em alguns casos podem ser usados cremes com corticosteróides ou com tacrolimus aplicados nas lesões de pele. Os sintomas mais leves podem ser tratados com analgésicos, anti-inflamatórios e/ou doses baixas dos corticóides (prednisona - 5 a 20 mg/ dia). Na vigência de manifestações mais graves do LES, as doses dos corticóides podem ser bem mais elevadas (prednisona - 60 a 80 mg/ dia). Geralmente, quando há envolvimento dos rins, do sistema nervoso, pulmões ou vasculite faz-se necessário o emprego dos imunossuppressores em doses variáveis de acordo com a gravidade do acometimento. Um aspecto importante no uso desses medicamentos é a atenção necessária quanto ao risco aumentado de infecções, já que eles diminuem a capacidade do indivíduo de de-



fender-se contra infecções, incluindo a tuberculose. Em pacientes com LES grave, com rápida evolução, pode-se utilizar altas doses de glicocorticóide por via endovenosa. O uso da cloroquina (ou hidroxicloroquina) está indicado tanto para as formas mais leves quanto nas mais graves e deve ser mantido mesmo que a doença esteja em remissão, pois auxiliam na manutenção do controle do LES.

3. **Eficácia do medicamento**

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (murino/humano) dirigido contra antígeno CD20, indicado para o tratamento de pacientes com linfoma de células B CD20 positivas e mais recentemente, aprovadas para o tratamento de pacientes com artrite reumatóide refratários à terapia anti-TNF. Também tem sido utilizado no tratamento de outras doenças hematológicas como leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia de Waldenström's e púrpura trombocitopênica idiopática ou imunológica. Também tem sido usada no tratamento de linfomas primários cutâneos de células B e outros linfomas cutâneos, assim como na crioglobulinemia mista. Há também vários relatos de casos ou de séries de casos com uso do rituximabe no tratamento de diversas doenças reumáticas auto-imunes.

O CD 20 é uma fosfoproteína não glicosilada de 35 KD, exclusiva de membrana de células da linhagem B, expressas somente em células pré B, células B imaturas, células B maduras naive, células B do centro pré-germinativo, células B maduras do centro germinativo e células B de memória. O CD 20 não é expresso em plasmócitos. O mecanismo através do qual o rituximabe leva a depleção de células de células CD 20 positivas ainda não é totalmente conhecido. Estudos in vitro sugerem que o Rituximabe induz a lise de célula de linfoma CD 20 positivas através de três possíveis mecanismos:

- a) Citotoxicidade mediada por células, dependente de anticorpo;
 - b) Citotoxicidade dependente de complemento; e
 - c) Ativação de sinais que levam à apoptose celular.
- Mais recentemente, estudos em humanos evidenciaram que a lise de células B em



pacientes com LES ocorre principalmente por citotoxicidade mediada por célula, dependente de anticorpo e/ou a indução de apoptose. Anolik JH et al. observaram que após uso do rituximabe, pacientes com LES e genótipo Fcγ₃R132A apresentaram maior depleção de linfócitos B do que os pacientes com o genótipo Fcγ₃R132A . Este estudo concluiu que o polimorfismo de receptores Fc é um determinante importante para predizer a eficácia do rituximabe na depleção de células B. Os resultados também indicaram a importância da expressão de Fcγ₃R132A nas células efetoras para a citotoxicidade mediada por célula, dependente de anticorpo e/ou a indução de apoptose nestes pacientes. Este estudo corroborou resultado do estudo de Cartron G et al. que haviam mostrado que a atividade terapêutica de anticorpo monoclonal anti-CD20 era relacionado ao polimorfismo do receptor Fcγ₃R132A em pacientes com linfoma. Teoricamente, anticorpos anti-CD20 são capazes de eliminar todas as células B CD20 positivas, incluindo aquelas com anormalidade na tolerância e assim, prevenir a geração e/ou expansão de linfócitos que secretem auto-anticorpos. Desta forma o paciente teria uma oportunidade de reconstituir o sistema imunológico sem o viés da auto-imunidade.

Ativação de sinais que levam à apoptose celular. Teoricamente, anticorpos anti-CD20 são capazes de eliminar todas as células B CD20 positivas, incluindo aquelas com anormalidade na tolerância e assim, prevenir a geração e/ou expansão de linfócitos que secretem auto-anticorpos. Desta forma o paciente teria uma oportunidade de reconstituir o sistema imunológico sem o viés da auto-imunidade.

Além disso, anticorpos anti-CD20 podem atuar no LES através de sua ação nas moléculas co-estimulatórias de células B e T, pois nestes pacientes há maior interação de CD40/CD40 ligante e CD28/CD80 nos linfócitos. Esta parece ter relevante papel na patogênese e na manutenção da perda da tolerância imune. Com a eliminação de linfócitos B e conseqüentemente das moléculas co-estimulatórias, o rituximabe também atuaria na função dos linfócitos T. Assim, Takenaga M et al.,

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

nat.ceara@tjce.jus.br



2005 observaram que houve down-regulation de CD4 e CD8 após uma semana da aplicação de rituximabe em células CD19 positivas, com consequente diminuição de diminuição de ativação de linfócito T.

A experiência clínica do uso de rituximabe em pacientes com LES ainda é limitada, e, as publicações são restritas a relatos de casos ou de séries de casos. Está em andamento estudo multicêntrico nenhum, internacional para avaliar a eficácia e tolerabilidade do uso de rituximabe em pacientes com LES, mas, resultado ainda resultado ainda foi publicado.

Em 2002, Perrota S et al. foram os pioneiros a publicarem o caso de uma paciente com LES e anemia hemolítica refratária aos tratamentos convencionais, e, que apresentou uma ótima resposta com o uso de rituximabe. Estes autores utilizaram a medicação, baseado em relatos anteriores mostrando bons resultados com uso de rituximabe em pacientes com plaquetopenia autoimune (PTI) refratária a corticosteróides e imunossuppressores.

No mesmo ano, Leandro MJ et al, relataram a experiência do serviço com o uso de rituximabe em 6 pacientes com LES e nefrite refratários ao tratamento convencional e referindo bons resultados em cinco casos. Knertz et al. também referiram bons resultados no tratamento de quatro pacientes com LES e púrpura trombocitopênica refratária.

Desde então, relatos de casos com bons resultados foram publicados com o uso de rituximabe em pacientes com LES refratários a tratamento convencional e que apresentavam outros comprometimentos, como vasculite urticária hipocomplementêmica associado a angioedema, comprometimento do sistema nervoso central, anemia hemolítica autoimune, anemia hemolítica associada a síndrome antifosfolípide primária e pneumonite lúpica. Todos estes casos foram considerados refratários ao tratamento convencional com corticosteróide e imunossuppressores.

Em 2004, Looney RJ et al. publicaram o estudo de fase I/II no qual foram incluídos 17 pacientes com LES, principalmente para avaliar a dose mais eficaz. Neste estudo observou-se que os títulos de anticorpos anti-DNA não diminuíram de forma

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

nat.ceara@tjce.jus.br



significante e houve desenvolvimento de anticorpos anti-quimera principalmente em pacientes que haviam recebido doses baixas de rituximabe.

Van Vollenhovem et al., 2004, demonstraram melhora da atividade histológica da nefrite em duas pacientes com nefrite lúpica refratárias ao uso de ciclofosfamida e que receberam rituximabe. Os autores fizeram biópsia renal antes e após o tratamento com anti-CD20. Em 2005, Leandro MJ et al. publicaram estudo aberto com o uso do rituximabe em 24 pacientes com LES considerados refratários ao tratamento convencional. Neste estudo foram aplicados 1 g de rituximabe associado a ciclofosfamida 750 mg e metilprednisolona 250 mg, por duas vezes, com intervalo de duas semanas. Os autores relataram que houve diminuição dos escores de atividade da doença, medido através do BILAG, assim como observaram diminuição significativa de anticorpos anti-DNA na avaliação após 6 meses do início do tratamento. A depleção de linfócitos B durou 3 a 8 meses, mas, uma das pacientes ficou com depleção por mais de 4 anos. Estes resultados justificam a realização de estudos controlados para melhor avaliar a eficácia do rituximabe em pacientes com LES. Willems M et al., em 2006, publicaram estudo aberto com 11 pacientes com LES com início na infância, 8 dos quais com nefrite refratária ao tratamento convencional e observaram melhora da nefrite em 6 dos 8 casos e diminuição de anticorpos anti-DNA em 6 dos 11 pacientes. Entretanto, encontraram efeitos colaterais graves em 45% dos casos. Lehembre S et al. relataram o caso de uma paciente com LES, que estava em tratamento para tuberculose multissistêmica e que desenvolveu grave plaquetopenia. Após insucesso com uso de imunoglobulina intravenosa, e devido a impossibilidade de se usar corticosteróide em dose alta e/ou imunossuppressores, devido ao risco de reativar a tuberculose, os autores optaram por tratar com rituximabe. Após aplicação de rituximabe na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea por quatro vezes, a intervalo semanal, houve normalização da contagem de plaquetas sem que tenha havido reativação da tuberculose.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



A revisão da literatura mostra que ainda não há consenso sobre o esquema de aplicação de rituximabe para pacientes com LES. Na maioria dos casos relatados foi utilizada a dose de 375 mg/m² a intervalos semanais, por quatro vezes, mas, em alguns estudos foram utilizadas doses de 500 mg a intervalos quinzenais, com apenas duas aplicações. Também não está estabelecido o intervalo em que será necessária a reaplicação da droga para um tratamento mais prolongado. Nas duas séries de casos da literatura com tratamento mais prolongado, foram feitas aplicações de rituximabe a intervalos trimestrais. Também varia a dose de corticóide, assim como do imunossupressor utilizado concomitantemente com o rituximabe nos diferentes estudos.

Outros dados que são conflitantes são os títulos de anticorpos anti-DNA e níveis de complemento. Em alguns pacientes que melhoraram com o uso de rituximabe não se observou melhora destes parâmetros, enquanto em outros pacientes considerados como não responsivos ao uso de rituximabe evoluíram com melhora significativa de anti-DNA e complemento.

Altos títulos de anticorpos anti-químicos foram reportados em até 33% dos pacientes que receberam dose única de rituximabe. Estes anticorpos foram associados à raça negra, menor depleção de células B e a menor nível sérico de rituximabe nos dois meses após infusão.

Os relatos de efeitos colaterais devido ao uso de rituximabe em pacientes com LES na maioria dos casos, são leves e, semelhantes aos relatados com o uso da droga em outras doenças autoimunes. Reações transfusionais leves a moderadas são os efeitos colaterais mais frequentes. Para diminuir estes efeitos recomenda-se prescrever acetaminofeno 1 g, VO e associar corticosteróide à infusão do rituximabe.

Níveis de IgG, IgM podem diminuir nos 6 a 12 meses após a aplicação do Rituximabe, mas, geralmente não caem além dos limites da normalidade. A IgA não se altera significativamente. Raros casos de hipogamaglobulinemia foram descritos. Não há evidências científicas para o uso de imunoglobulina intravenosa de rotina em pacientes com LES que receberem rituximabe.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



A avaliação dos efeitos colaterais em pacientes com LES que receberam rituximabe é dificultada pela possibilidade destes efeitos também poderem ser causados pela própria doença ou pelo uso concomitante de outros imunossuppressores. A revisão da literatura, sugere que o rituximabe tem demonstrado trazer benefícios a alguns pacientes com LES, com tolerabilidade relativamente boa. Estudos avaliando custo/benefício do uso do rituximabe em pacientes com LES também serão necessários para que as autoridades competentes possam ter subsídios para oferecer este tipo de tratamento aos pacientes da rede pública de saúde, visto o alto custo deste tipo de medicamento. No momento, o rituximabe deve ser indicado apenas aos pacientes com LES não responsivo ou que tenha contra-indicação ao tratamento convencional..

4. Evidências científicas

Em um artigo publicado *no Seminars in Arthritis and Rheumatism* Volume 44, Issue 2, October 2014, Pages 175-185, foi analisado a eficácia e segurança do rituximabe no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico não renal (LES).

A pesquisa sistemática foi realizada no MEDLINE, no EMBASE e no Cochrane Central Register of Controlled Trials até junho de 2013. Tiveram os seguintes critérios de seleção : (1) pacientes adultos com LES, (2) tratamento com rituximabe, (3) placebo ou comparador ativo, (4)) medidas de resultados que avaliam a eficácia e / ou (5) segurança. Meta-análise, revisões sistemáticas da literatura, ensaios clínicos randomizados (RCT), ensaios clínicos abertos e estudos de coorte foram incluídos.

A extração independente de artigos por 2 autores utilizando campos de dados pré-definidos foi realizada. A qualidade de cada estudo foi classificada usando os Oxford Levels of Evidence e a escala de Jadad.

Um total de 26 artigos preencheram os critérios de inclusão: um ECR e sua análise exploratória, 2 estudos abertos e 22 estudos de coorte, que analisaram 1.231 pacientes. No geral, os pacientes tinham doença ativa refratária aos esteróides e / ou drogas imunossuppressoras. Evidências aceitáveis sugeriram melhorias na atividade da doença, artrite,

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

nat.ceara@tjce.jus.br



trombocitopenia, complemento e anti-DNA, com um efeito poupador de esteroides. Mas as recaídas da doença também foram demonstradas. Evidências fracas sugeriram uma resposta na anemia, manifestações cutâneas e neuropsiquiátricas. Evidências disponíveis revelaram poucos eventos adversos importantes. Os estudos tinham qualidade metodológica média e, em geral, eram aplicáveis à prática atual.

O rituximabe demonstrou ser seguro e eficaz no tratamento de LES não renal, especialmente em termos de atividade da doença, parâmetros imunológicos e efeito poupador de esteroides. No entanto, ele só pode ser recomendado para manifestações específicas de órgãos, como artrite e trombocitopenia (plaquetopenia). Estudos de alta qualidade são necessários para considerar os efeitos à longo prazo do retratamento em diferentes manifestações orgânicas específicas.

5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas aprovado no âmbito do Ministério da Saúde publicado pela portaria nº 100, de 7 de fevereiro de 2013

FÁRMACOS

- Cloroquina: comprimidos de 150 mg.
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg.
- Betametasona: suspensão injetável de (3 mg +3 mg)/ml.
- Dexametasona: comprimidos de 4 mg.
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/ml - frasco de 50 ml.



- Ciclofosfamida: comprimidos de 50 mg e pó para solução injetável de 200 e 1.000 mg.

- Danazol: cápsulas de 100 ou 200 mg.

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/ml com 2 ml.

- Talidomida: comprimido de 100 mg.

6. Sobre a liberação pela ANVISA

Rituximabe 500 mg/50 ml está liberado pela ANVISA sob o , Registro nº101000548 com validade até 30/06/2023.

7. Sobre a incorporação pela CONITEC

Não houve incorporação desta tecnologia pela CONITEC para o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico.

8. Do fornecimento da medicação pelo SUS

O Rituximabe 500 MG /50 ml é fornecido pelo SUS para pacientes com outras patologias.

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



O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas aprovado pelo Ministério da Saúde publicado na portaria nº 100, de 7 de fevereiro de 2013 não contempla o uso de rituximabe para Lúpus.

10. Custo da medicação

O medicamento solicitado possui registro de preço na lista CMED, desta forma, informamos abaixo o PMGV do referido medicamento:

Rituximab 500 mg /50 ml FA - R\$; 6.828,76

MEDICAMENT O	CUSTO DO MEDICAMENT O	QUANTIDADE DO MEDICAMENT O	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
Rituximabe 500 mg/50ml	6.828,76	06 FA/ ano	40.972,76

Fonte:

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)

www.portal.anvisa.gov.br

11. Conclusões

EM 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;

A plaquetopenia do Lúpus pode ser tratada com glicocorticoides (GC) em doses que dependem da intensidade e da presença de fenômenos hemorrágicos. Quando for refratária ao uso de GC ou corticodependente, pode-se usar danazol com bons resultados. Outros medicamentos que podem ser utilizados, mas com evidência científica escassa, são ciclofosfamida, hidroxicloroquina (antimalárico), antimaláricos associados à prednisona, azatioprina e ciclosporina

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?

Sim

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

Sim

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?

Pelos dados informados no relatório médico não parece haver contraindicação ao uso da medicação solicitada Rituximabe. A contraindicação existe para casos de infecção em atividade ou risco de reativação de algumas infecções graves.

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

Sim



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

Rituximabe 500 mg/50 ml está liberado pela ANVISA e está incorporada ao SUS para uso em outras patologias mas não no lúpus eritematoso sistêmico

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

Não

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.

Existem outras medicações que teoricamente deveriam ser fornecidas pelo SUS para tratamento da plaquetopenia autoimune associada ao lúpus eritematoso sistêmico no entanto a literatura científica atual revelou bons resultados com uso do Rituximabe para esses casos e não há estudos clínicos randomizados que comparando a superioridade de um ou outro tratamento. De acordo com o relatório médico, a paciente já usou três drogas e não obteve resposta satisfatória. As outras medicações que poderia usar comumente possuem efeitos colaterais mais severos e danosos pelo fato de ser mulher e jovem.

12. Referências

1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, PORTARIA Nº 100, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013



2. Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, Taha R, El-Haddad H, Almoallim H Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018 Jul;5(2):118-126.

3. McCarthy EM, Sutton E, Nesbit S, White J, Parker B, Jayne D, Griffiths B, Isenberg DA, Rahman A, Gordon C, et al Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Mar 1; 57(3):470-479.

4. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, Bonnet C, Cacoub P, Cantagrel A, de Bandt M, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry *Arthritis Rheum.* 2010 Aug; 62 (8):2458-66.

5. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus *Mod Rheumatol.* 2007; 17 (3):191-7.

6. Mok CC Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus *.Int J Rheum Dis.* 2015 Feb; 18(2):154-63. Epub 2014 Dec 19.

7. Iwata S, Saito K, Hirata S, Ohkubo N, Nakayamada S, Nakano K, Hanami K, Kubo S, Miyagawa I, Yoshikawa M, et al Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus..*Lupus.* 2018 Apr; 27(5):802-811. Epub 2018 Jan 7



8. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. . *Lupus*. 2009 Aug;18(9):767-76.
9. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A, Cáliz Cáliz R, López Longo FJ, Muñoz-Fernández S. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):175-85.
10. Emilia Inoui Sato. Rituximabe no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico-revisão de literatura. *RBM - REVISTA BRASILEIRA DE MEDICINA* pagina 22 a 24