



## NOTA TÉCNICA Nº 292

**Solicitante:** Juiz Dra. Nádia Maria Frota Pereira da 15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0139485-09.2019.8.06.0001

**Data:** 15/07/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

### TÓPICO

Pág

1. Tema	1
1. Considerações teóricas	2-3
2. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	3-4
3. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação	4
4. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	5
5. Conclusões	5-7
6. Referências	8

## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema:

Uso do RITUXIMABE (Mabthera) em paciente com diagnóstico de Síndrome de Stiff Person (CID 10 G 25.8).



### 1) Considerações teóricas

A síndrome da pessoa rígida ou Síndrome de Stiff Person (anteriormente chamada de síndrome do homem rígido) afeta o sistema nervoso central, mas tem manifestações neuromusculares. A maioria dos pacientes com síndrome da pessoa rígida tem anticorpos contra descarboxilase do ácido glutâmico (DAG), a enzima envolvida na produção do neurotransmissor inibidor de GABA (ácido gama-aminobutírico). Entretanto, a síndrome da pessoa rígida pode ser: autoimune, paraneoplásica, idiopática. O tipo autoimune ocorre frequentemente com o diabetes tipo 1, assim como outras doenças autoimunes, incluindo tireoidite, vitiligo e anemia perniciosa. Auto-anticorpos contra várias proteínas envolvidas nas sinapses GABA estão presentes no tipo autoimune, que afeta principalmente os neurônios inibidores que se originam no corno anterior da coluna. No tipo paraneoplásico, anticorpos anti anfifisina estão frequentemente presentes; anticorpos anti-DAG e anti-Ri podem estar presentes. Este tipo é comumente associado a câncer de mama, mas também pode ocorrer em pacientes com linfoma ou câncer pulmonar, renal, tireoidiano ou colônico. As manifestações clínicas são semelhantes em todos os tipos. Contratura muscular, rigidez e espasmos progridem insidiosamente no tronco e abdome e, em menor grau, nas pernas e nos braços. Os pacientes são normais sob outros aspectos e o exame detecta apenas hipertrofia muscular e rigidez. A eletromiografia (EMG) mostra apenas atividade elétrica da contração normal. Diagnóstico da síndrome da pessoa rígida baseia-se no reconhecimento dos sintomas e é suportado por testes para anticorpos, resposta ao diazepam e resultados de estudos de EMG, que mostram atividade da unidade motora contínua nos músculos agonistas e antagonistas. O tratamento pode incluir: diazepam, baclofeno, imunoglobulina IV (IVIG) e imunossupressores com micofenolato, ciclosporina, rituximabe. Apenas o tratamento sintomático está disponível atualmente. Diazepam é a droga de escolha; alivia a rigidez muscular de forma mais consistente. Se o diazepam é ineficaz, baclofeno, administrado por via oral ou intratecal, pode ser considerado. Corticoides são supostamente eficazes, mas têm muitos efeitos adversos em longo



prazo. Resultados da plasmaférese são inconsistentes, mas IVIG parece resultar em melhoria duradoura por até um ano. Em geral, o arsenal de imunossupressão é frequentemente classificado como “primeira linha” e imunoterapias de segunda linha. Imunoterapia de primeira linha (corticosteróides, plasma imunoglobulinas intravenosas) pode provocar um impacto rápido na imunidade e regulação e, portanto, é frequentemente usado para iniciar o tratamento, mas também pode ser usado como terapia de manutenção em casos crônicos, se comprovado benéfico. Os efeitos são principalmente confinados ao tempo de aplicação. Terapêutica de “segunda linha” (p.ex. rituximab, ciclofosfamida, micofenolato) proporcionam uma imunossupressão mais rigorosa, mas ao preço de um risco de eventos adversos, como infecções oportunistas e neoplasias.

---

## 2) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos.

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. O anticorpo monoclonal CD20 rituximab também tem sido usado no SPSD. Houve um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, negativo de rituximabe em pacientes com anti GAD



positivos, um crossover duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em gêmeos monozigóticos, ambos. No entanto, a melhoria notável em casos individuais, mesmo dentro do referido estudo, e em alguns relatos de casos de pacientes com anticorpos GAD, sugerem que o rituximabe não deva ser completamente descartado como opção terapêutica. A impressão geral é que a resposta do tratamento às imunoterapias em geral é altamente variável no anticorpo GAD. Em contraste, parece que os anticorpos GlyR parecem prever uma melhor resposta imunoterapia em geral, incluindo rituximabe. Da mesma forma, um resultado relativamente bom após a imunoterapia foi observada em pacientes com anticorpos DPPX, embora muitas vezes constante um tratamento constante e escalonado parece ser necessário. As várias imunoterapias têm diferentes modos de ação, e é difícil prever respostas de tratamento. Portanto, é prática comum para tentar imunoterapias diferentes, às vezes em combinação. Tal terapêutica combinada pode, por exemplo, envolver o rituximab e a administração repetida de doses elevadas de esteroides em pulsos ou uma combinação de rituximabe e ciclofosfamida.

### 3) Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material

MABTHERA está registrado na ANVISA com o número 101000548.

MEDICAMENTO	CUSTO	QUANTIDADE	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
RITUXIMABE (MABTHERA) 500 MG	R\$ 5.454,25 (CAIXA COM 01 FADE 500 MG/50ML)	04 FRASCOS A CADA 06 MESES	R\$ 43.634,00

### 4) Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação/material pelo SUS



Até o momento não houve incorporação do rituximabe para tratamento da síndrome de Stiff Person pelo SUS. Ele é aprovado para tratamento de algumas doenças neoplásicas como linfomas e doenças reumáticas dentre outras .

## 5) Conclusões

### Respostas aos Questionamentos

- a) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora?

**Resposta:** Benzodiazepínicos como diazepam, baclofeno, drogas anti-epilépticas, imunoglobulina humana e procedimento como plasmaferese .

- b) O fármaco seria indicado para o tratamento da autora ou a indicação seria off label?

**Resposta:** No caso em questão o uso seria off label pois não consta em bula indicação para síndrome de Stiff Person.

- c) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga, e qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Aplica-se especificamente ao caso da autora?

**Resposta:** Em um estudo publicado no Ann Neurol 2017, randomizado controlado por placebo de rituximab (2 infusões quinzenais de 1g cada). O desfecho primário foi uma alteração nos escores de rigidez aos 6 meses. Os desfechos secundários foram mudanças na sensibilidade aumentada e nos escores de qualidade de vida. A inscrição de 24 pacientes foi calculada para detectar 50% de alteração nos escores de rigidez. A randomização foi balanceada para idade, sexo, duração da doença e títulos de autoanticorpos descarboxilase do ácido glutâmico. Nenhuma alteração significativa foi observada aos seis meses após o tratamento em todos os desfechos.



Especificamente, não foram observadas diferenças no índice de rigidez, no desfecho primário ou nos escores de sensibilidade, o desfecho secundário, aos 3 ou 6 meses. Os escores de qualidade de vida melhoraram significativamente ( $p < 0,01$ ) aos 3 meses em ambos os grupos, mas não aos 6 meses, denotando um efeito placebo precoce. A classificação de autoavaliação cega da rigidez geral para pacientes individuais revelou melhora em 4 pacientes em cada grupo. Aos 6 meses, a melhora persistiu em 1 paciente no grupo placebo versus 3 de 4 no grupo rituximabe, onde essas melhorias significativas também foram captadas por gravações de vídeo. Este foi o maior estudo controlado realizado em pacientes com Síndrome de Stiff person e não demonstrou diferença estatisticamente significativa nas medidas de eficácia entre rituximabe e placebo. A falta de eficácia do rituximab pode ser devida a um efeito placebo considerável; insensibilidade de escalas para quantificar rigidez, especialmente nos pacientes menos severamente afetados; ou efetividade de drogas em apenas um pequeno subconjunto de pacientes. No entanto existem vários relato de caso publicados onde os paciente com Síndrome de Stiff person obtiveram boa resposta com o uso de rituximabe.

- d) Existem outras drogas similares? (Comparativo de preços? Aprovada pela ANVISA? Medicamento incorporado ao SUS?)

**Resposta:** Não há outras alternativas terapêuticas similares que possuam esta indicação em bula (ANVISA), ou que sejam incorporados pelo SUS.

- e) O medicamento é produzido/fornecido por empresa sediada no País ou depende de importação?

**Resposta:** Mabthera é fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça, por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha ou Genentech Inc., Hillsboro, EUA Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça Registrado, importado e distribuído no Brasil por: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Est. dos Bandeirantes, 2.020 - CEP 22775-109 - Rio de Janeiro/RJ

MS - 1.0100.0548 Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942



f) Qual prazo necessário para seu fornecimento?

**Resposta:** O prazo seria o mais rápido possível, pois a literatura mostra que com o passar do tempo os sinais e sintomas da doença progridem e pioram. Os relatos de caso onde os pacientes que usaram mabthera com boa resposta obtiveram melhora dos sintomas e/ou retardo na progressão da doença.

g) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação a este caso?

**Resposta:** Considerado que não há dados suficientes de grandes estudos multicêntricos controlados na literatura médica que suportem o uso da medicação solicitada, a decisão do uso de Mabthera nesse caso seria baseada no conhecimento da fisiopatologia da doença e mecanismo de ação da droga, além dos relatos de caso de sucesso. Após início do tratamento faz-se necessário uma reavaliação para ver resposta, pois a solicitação para fornecimento é por tempo indeterminado.

h) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, 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?

**Resposta:** Considerando ser uma paciente jovem com doença grave, avançada e incapacitante, que não respondeu aos tratamentos prévios, podemos dizer que a medicação solicitada é uma opção terapêutica, mas sem garantia de resposta a sua enfermidade. No momento considero ser imprescindível, mas faz-se necessário uma reavaliação após alguns meses para ver resposta ao tratamento, pois a solicitação para fornecimento é por tempo indeterminado.

## 6) Referências



1. Venhoff N, Rizzi M, Salzer U, Bossaller L, Thoden J, Eibel H, Walker UA. Monozygotic twins with stiff person syndrome and autoimmune thyroiditis: rituximab inefficacy in a double-blind, randomised, placebo controlled crossover study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1506–1508.
2. Bacorro EA, Tehrani R. Stiff-person syndrome: persistent elevation of glutamic acid decarboxylase antibodies despite successful treatment with rituximab. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:237–239
3. Sevy A, Franques J, Chiche L, Pouget J, Attarian S. Successful treatment with rituximab in a refractory Stiff-person syndrome (in French) *Rev Neurol (Paris)* 2012;168:375–378
4. Lobo M, Araújo MLB, Tomaz CAB, Allam N. Stiff-person syndrome treated with rituximab. *BMJ Case Reports, Epub.* 2010
5. Dalakas MC, Rakocevic G, Dambrosia JM, Alexopoulos H, McElroy B. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome. *Ann Neurol.* 2017 Aug;82(2):271-277
6. Balint B, Meinck HM. Pragmatic Treatment of Stiff Person Spectrum Disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2018 Jul 19;5(4):394-401.
7. Bula Mabthera – ANVISA de 28/06/2018.