

Nota Técnica 101276

Data de conclusão: 19/10/2022 14:35:01

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Rio Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Rio Grande

Tecnologia 101276

CID: M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas

Diagnóstico: Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RITUXIMABE

Via de administração: IV

Posologia: Rituximabe 500mg, solução injetável. 04 frascos. Realizar infusão de 02 ampolas, via intravenosa, e repetir a infusão, na mesma dose após 15 dias. (1 grama +1 grama).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento do LES de forma geral o PCDT prevê uso de antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), glicocorticóides (betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona), azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato, e talidomida (4).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RITUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RITUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O rituximabe (RTX) é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua sobre o antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros. Com isso, o rituximabe inicia reações imunológicas que levarão à destruição das células B (5).

As evidências de tratamento para o cenário de LES neuropsiquiátrico são escassas para todas as opções de tratamento. Os dados disponíveis sobre o uso de RTX vêm de um grande número de relatos de casos e alguns estudos abertos. Revisão conduzida em 2011 encontrou um total de 35 pacientes com tratamento bem documentado (6). Uma resposta terapêutica completa ou parcial foi alcançada em 85% dos pacientes após 1 ciclo de tratamento. A melhora clínica foi acompanhada por uma redução significativa na dose diária de corticosteroides orais. Porém, recidiva após o tratamento com RTX foi observada em 45% dos casos (mediana de 9,5 meses; intervalo, 4-33 meses), e infecções foram observadas em 29% dos pacientes. Os autores concluem que a análise global desses casos corrobora o uso off-label do RTX em casos de LES neuropsiquiátrico grave refratário.

Após essa revisão foram publicados diversos novos relatos de casos (7,8), incluindo casos de apresentação neuropsiquiátrica associada a envolvimento renal (9).

Nessa linha, cabe comentar que existem também estudos prospectivos (porém não ensaios clínicos randomizados já publicados) avaliando o uso de rituximabe seguido de manutenção com micofenolato de mofetil para pacientes com nefrite lúpica, mostrando resposta satisfatória, como alternativa de menor toxicidade que outras intervenções (10,11).

O rituximabe é produzido por diversas companhias farmacêuticas. Em consulta à tabela CMED em outubro de 2022, usando a opção de menor custo, e com base na prescrição médica informada no processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo do tratamento.

Não encontramos estudos econômicos que avaliaram o uso de rituximabe na condição clínica pleiteada. Além disso, não foram localizadas avaliações das agências internacionais National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico e Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá. Tampouco há parecer da Conitec.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: evidência de baixa qualidade e sem estudos comparativos, porém espera-se resolução dos sintomas neuropsiquiátricos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O uso do rituximabe na condição clínica da parte autora se embasa apenas em relatos de caso e estudos com qualidade metodológica baixa; porém, trata-se de condição relativamente rara, para qual evidência de outras alternativas de tratamento também é escassa. De forma geral, considerando a gravidade do cenário clínico, os casos reportados apontam para efetividade da intervenção proposta em casos refratários a outros tratamentos.

Colocando ainda a evidência científica sob luz dos dados do paciente em tela, temos que trata-se de paciente jovem com quadro grave, requerendo internações repetidas para manejo; que a paciente já utilizou diversos medicamentos disponíveis no SUS; sem resposta satisfatória; que frente a outras opções de tratamento, a opção pleiteada não apresenta custo incremental elevado, e tem previsão de uso por tempo limitado (duas aplicações de 1g, somente).

Assim, manifestamo-nos como favoráveis ao tratamento proposto, sugerindo que seja realizado o mais brevemente possível

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 Wallace DJ, Gladmsn DD, Pisetsky DS, Curtis, MR. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 10 Dez 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>

2 DynaMed. Record No. T115873, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995; [atualizado em 30 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115873>

3 Jeffrey M Gelfand, Jinoos Yazdany. Neurologic and neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. In UpToDate, This topic last updated: Aug 19, 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neurologic-and-neuropsychiatric-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus>

4 BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistemico.pdf

5 Cerny T, Borisch B, Introna M, Johnson P, Rose AL. Mechanism of action of rituximab. Anticancer Drugs. 2002 Nov;13 Suppl 2:S3-10. doi: 10.1097/00001813-200211002-00002. PMID: 12710585.

6 Narváez J, Ríos-Rodriguez V, de la Fuente D, Estrada P, López-Vives L, Gómez-Vaquero C, Nolla JM. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. Semin Arthritis Rheum. 2011 Dec;41(3):364-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.004. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21875742.

7 Rao S, Sunkara A, Ashwath A, Srivastava N, Albert E. Lupus Cerebritis Refractory to Guideline-Directed Therapy: A Case Report. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. 2021;9. doi:10.1177/23247096211008708

8 Saemi Choi, Young Seo Kim. Successful treatment with rituximab in a patient with lupus cerebritis and posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. J Neurocrit Care 2021; 14(2): 103-108. DOI: <https://doi.org/10.18700/jnc.210028>

9 Angeletti A, Baraldi O, Chiocchini AL, Comai G, Cravedi P, La Manna G. Rituximab as First-

Line Therapy in Severe Lupus Erythematosus with Neuropsychiatric and Renal Involvement: A Case-Report and Review of the Literature. J Clin Case Rep. 2017;7(10):1033. doi: 10.4172/2165-7920.10001033. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29888753; PMCID: PMC5991483.

10 Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, Lionaki SS, Iniotaki A, Sfikakis PP. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. Nephrol Dial Transplant. 2009 Jul;24(7):2157-60. doi: 10.1093/ndt/gfp002. Epub 2009 Jan 29. PMID: 19179411.

11 Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, Cairns TD, Lightstone L. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. Ann Rheum Dis. 2013 Aug;72(8):1280-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23740227.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos disponíveis no processo, trata-se de paciente com diagnóstico de lupus eritematoso sistêmico (LES), de início dos sintomas em 2002, aos 16 anos de idade. Acometimento de pele e articulações, apresentou hemolítica, manifestações neurológicas (cerebrite) e nefrológicas (nefrite lúpica). Como tratamentos prévios, utilizou corticoterapia sistêmica, apresentou intolerância hepática ao metotrexato, alterações oculares com uso de hidroxicloroquina, e ineficácia com uso de belimumabe. Obteve controle parcial da doença com uso de micofenolato. Houve necessidade de pulsoterapia por cerebrite em 2019, com uso associado de rituximabe 1g+1g com boa resposta, e nova pulsoterapia recente em 2022 (duas séries com metilprednisona, sem controle adequado dos sintomas neuropsiquiátricos até o momento). Angiorressonância cerebral demonstra comprometimento do tecido encefálico e artérias cerebrais, com avanço da área de amolecimento. Nesse cenário pleiteia, via recebimento judicial dos medicamentos, manutenção do uso de micofenolato de mofetila e uso de rituximabe 1g+g especificamente para controle da cerebrite. Essa nota versará sobre o pleito de rituximabe.

O LES é uma doença inflamatória crônica, autoimune, caracterizada pela produção de autoanticorpos, com destaque aos chamados anticorpos nucleares, que formam imunocomplexos ao ligarem-se aos autoantígenos nucleares. Estes imunocomplexos depositam-se em diferentes tecidos e órgãos, causando dano. As manifestações clínicas variam desde vermelhidão da pele até comprometimentos graves que podem colocar a vida em risco, a exemplo do acometimento renal, que é observado em aproximadamente 50% dos casos (1-2).

As estimativas da incidência e prevalência de sintomas neurológicos e psiquiátricos entre os pacientes com LES variam muito, em grande parte devido à heterogeneidade nas definições e na metodologia; no total, os estudos relatam que aproximadamente um terço a metade dos pacientes com LES relatam sintomatologia neurológica ou neuropsiquiátrica (3). O termo "LES neuropsiquiátrico" refere-se ao envolvimento patológico primário e direto da neuroanatomia afetada pelo processo de doença do LES, como por inflamação ou trombose. Algumas síndromes neurológicas parecem claramente ser causadas por um processo inflamatório primário, e a doença vascular pode mediar outras complicações neurológicas. A apresentação pode envolver déficit cognitivo, estado mental alterado e mesmo psicose lúpica. Não há estudos para orientar a terapia; a escolha entre os agentes individuais pode ser influenciada

pela presença de outras manifestações do LES, bem como por fatores específicos do paciente (3).