Nota Técnica 99087

Data de conclusão: 05/10/2022 18:04:11

Paciente

Idade: 17 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bagé/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bagé

Tecnologia 99087

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; Anemia hemolítica adquirida.

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: EV

Posologia: Rituximabe 500mg 2 ampolas endovenosa conforme orientação médica. 1000mg, repetir em duas semanas. Semestralmente.

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? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento do LES estão disponíveis no SUS as tecnologias cloroquina, hidroxicloroquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato, talidomida.

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 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 (8).
Revisão sistemática de estudos de intervenção e observacionais a respeito do rituximabe (9) incluiu 20 estudos observacionais/séries de caso e 2 estudos de intervenção, que avaliaram a eficácia do anticorpo monoclonal entre pacientes com LES com critérios de atividade. A medida sumarizadora utilizada nos estudos observacionais foram os critérios de resposta 'completa', 'parcial' e 'global' utilizados em duas escalas diferentes, a BILAG e a SLEDAI. Entre os estudos que reportaram resposta utilizando a escala BILAG (todos publicados entre 2007 e 2011) as taxa de resposta completa, parcial e global foram de 46,7% (IC95% 36,8 a 56,8%), 37,9% (IC95% 30,6 a 45,8%) e 82,8% (IC95% 73% a 89,6%) respectivamente. Já para os estudos que aplicaram a escala SLEDAI as taxas de resposta completa, parcial e global foram 56,6% (IC95% 32,4% a 78,1%), 30,9% (IC95% 18,9% a 46%) e 77,1% (IC95% 68,3% a 84,1%) respectivamente. Existem incertezas a respeito do benefício da intervenção neste caso, tendo em vista que esta análise do estudo não reportou desfecho comparativo do medicamento frente a alternativas terapêuticas.
Considerando a manifestação específica da parte autora, a AHAI alguns estudos clínicos foram localizados após pesquisa em base de artigos indexados. Estudo prospectivo avaliou a segurança do uso de Rituximabe entre crianças com AHAI (idiopática ou relacionada à Síndrome de Evans) refratária a 2 linhas terapêuticas prévias (10). Após administração de 3 doses de 375 mg/m² de Rituximabe em intervalos de 7 dias, 13 dos 15 pacientes apresentaram resposta objetiva, houve elevação de hemoglobina (média pré tratamento 7,7 +/- 1,8 g/dL, média pós tratamento 11,8 +/- 2.1 g/dL, $p < 0,001$). Eventos adversos ocorreram em 3 dos 15 pacientes, 2 apresentaram reações infusionais, que responderam ao manejo com sintomáticos, 1 paciente apresentou infecção primária por varicela zoster, esta apresentou resolução com uso de antivirais e não foi acompanhada de sequelas (10).
Estudo randomizado de fase III conduzido por Michel e cols (11) randomizou adultos com diagnóstico de anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes que estivessem recebendo corticóides por no máximo 6 semanas para receber Rituximabe (dose de 1 g em duas aplicações separadas por 15 dias) ou placebo (11). Neste estudo, LES não foi considerado critério de exclusão, a não ser que o paciente apresenta-se outras manifestações que necessitassem de terapia específica. O desfecho primário foi a combinação de resposta completa ou resposta parcial após 1 ano de seguimento. Ao todo 39 pacientes foram randomizados, no entanto ocorreram algumas perdas (3 óbitos no grupo placebo, 1 violação de protocolo, 1 retirada de consentimento) antes de completar 1 ano de seguimento. O desfecho

primário foi identificado em 75% dos pacientes que receberam tratamento ativo versus 37% dos pacientes que receberam placebo (11). Quanto a segurança, é importante ressaltar que 3/16 apresentaram neutropenia grau 3 no grupo rituximabe, e 2/16 apresentaram pneumonia.
Outro estudo randomizado multicêntrico, que contou com 8 centros de estudo na Dinamarca (12), pacientes com diagnóstico de AHAI por anticorpos quentes recém diagnosticados foram alocados de maneira aleatória a receber prednisolona ou prednisolona em combinação com rituximabe em 4 doses semanais de 375 mg/m². O desfecho primário era a taxa de resposta ao tratamento. Sessenta e cinco indivíduos participaram do estudo, a taxa de resposta completa em 12 meses de tratamento foi 75% (IC95% 55-89%) no grupo de terapia combinada e 36% (IC95% 19-56%) no grupo controle (p = 0,003). Eventos adversos graves não-fatais e fatais ocorreram em número semelhante em ambos os grupos (5 vs. 4 indivíduos e em 4 vs. 3 indvíduos, respectivamente) (12).
Dois estudos retrospectivos relataram também a experiência do uso de Rituximabe no tratamento das AHAI (13,14). No primeiro (13), 34 pacientes com AHAI em atividade após pelo menos 1 linha de tratamento que receberam Rituximabe na dose de 375 mg/m² em 4 doses semanais foram descritos. A taxa de resposta global ocorreu em 70% dos pacientes em 3 meses de seguimento, sendo que em 36 meses apenas 30% dos indivíduos mantinham critério de resposta (13). O segundo (14) estudo apresenta critérios de inclusão semelhantes e esquema de tratamento com Rituximabe idêntico avaliou 27 indivíduos. A taxa de resposta geral neste estudo foi de 93% (30% destas preenchiam critérios para resposta completa). Neste estudo 81% dos pacientes apresentou boa tolerância ao Rituximabe, 2 apresentaram reações infusionais e 1 paciente apresentou neutropenia (14).
O rituximabe é produzido por diversas companhias farmacêuticas. Em consulta à tabela CMED, usando a opção de menor custo, e com base na prescrição médica informada no processo foi elaborada a tabela acima estimando o custo para um ano de tratamento.
Não encontramos estudos 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora de parâmetros de atividade do Lúpus, melhora dos parâmetros hematimétricos e controle da anemia.

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 (AHAI) é derivada de estudos com qualidade metodológica moderada a baixa, porém com um grau de eficácia reportado elevado (70-93% de resposta).
Colocando ainda a evidência científica sob luz dos dados do paciente em tela, temos o fato de que o paciente já utilizou diversos medicamentos disponíveis no SUS e não está mais apresentando resposta aos mesmos.
Recomendamos que o tratamento seja inicialmente feito por um ano (4 frascos) e que só seja mantido se houver resposta clínica adequada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults - UpToDate [Internet]. [citado 5 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=LUPUS&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis. junho de 2020;79(6):713–23.
3. Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertsias G, Jayne D, et al. Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. RMD Open. julho de 2020;6(2):e001263.
4. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. Autoimmun Rev. maio de 2013;12(7):784–91.
5. Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus - UpToDate [Internet]. [citado 6 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hematologic-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?search=lupus%20hematological&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
6. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood. 11 de março de 2021;137(10):1283–94.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE. :27.
8. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result
9. Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. Lupus. dezembro de 2013;22(14):1489–503.
10. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. Blood. 15 de maio de 2003;101(10):3857–61.
11. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Am J Hematol. janeiro de 2017;92(1):23–7.
12. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. novembro de 2013;163(3):393–9.
13. Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, Khan I, Cahill MR, Gilligan O, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. outubro de 2013;163(1):118–22.

14. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, Bonnotte B, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. Am J Hematol. março de 2009;84(3):153–7.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico preenchido à Defensoria Pública da União (DPU), a parte autora apresenta diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico e anemia hemolítica autoimune (AHAI) como manifestação mais grave desta doença. Exames complementares pertinentes à anemia hemolítica foram anexados ao processo. Em laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos, em que esta medicação foi solicitado ao Componente Especializado da Atenção Farmacêutica, é possível identificar que a parte foi previamente exposta a metotrexate, prednisona, azatioprina e ciclosporina, para tratamento desta patologia. Para tratamento da patologia de base pleiteia tratamento com o anticorpo monoclonal 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 auto antígenos 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 de LES (1). Entre as formas mais graves do LES estão aquelas que acometem o sistema nervoso central (psicose), hematopoiético (anemia e plaquetopenia) e renal (nefrite, síndrome nefrótica e insuficiência renal) (2,3).
A anemia pode ocorrer em mais de 50% dos pacientes com LES, e isto se deve ao fato de ela ocorrer devido a múltiplos mecanismos, entre os mais comuns poderíamos citar inflamação crônica, deficiências nutricionais, hiperesplenismo, efeito adverso de medicamentos (azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida e micofenolato), hiperesplenismo e destruição imune dos glóbulos vermelhos (i.e. AHAI) (1). A destruição imunológica das hemácias, caracterizada por elevação de reticulócitos, aumento de DHL, bilirrubina indireta e consumo de haptoglobina e teste de Coombs direto (teste da antiglobulina direta) ocorre em apenas 10% dos casos de lúpus sistêmico (1).
O tratamento habitual nesta situação é uso de corticoides sistêmicos como prednisona ou prednisolona na dose de 1 mg/Kg/dia por cerca de 4 semanas seguido de um lento desmame. Uma resposta inicial é aparente em cerca de 7 dias e, em torno de 30 dias do início do tratamento, ocorre uma estabilização do hematócrito (4). Esta terapia apresenta uma alta eficácia, todavia quando os pacientes não apresentam uma resposta adequada ou ocorre piora da anemia com a redução/suspensão dos corticoides outras terapias como danazol, micofenolato, imunoglobulina humana, ciclosporina e rituximab são elencadas como opções terapêuticas em algumas revisões narrativas e consensos de especialistas (4–6).