NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

PARECER TÉCNICO

DEMANDA RITUXIMABE / LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

PROCESSO: 0704349-53.2021.8.07.0016

Vara/ Serventia: 2º Juizado Especial da Fazenda Pública do DF

ABREVIATURAS:

PF: Preço Fábrica ou Preço Fabricante

PMC: Preço Máximo ao Consumidor

LES: lúpus eritematoso sistêmico

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

1. PACIENTE

1.1. Nome:

A. N. P.

1.2. Data de nascimento:

20/09/1996.

1.3. Sexo:

Feminino.

1.4. Diagnóstico:

Lúpus eritematoso sistêmico.

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:

Não foram anexados ao processo resultados de exames complementares.

1.6. Resumo da história clínica:

Segundo relatório médico emitido em 10/12/2020 pela Dra. Isadora Jochims (CRM-DF 19985), médica do Hospital Universitário de Brasília (ID 82113792), a Sra. A. N. P., 48 anos, é portadora de lúpus eritematoso sistêmico há 10 anos, com envolvimento cutâneo, articular, vascular (vasculite) e renal (nefrite lúpica). Relata que a doença da paciente foi refratária aos medicamentos azatioprina, ciclosporina e micofenolato de mofetila, e que os medicamentos hidroxicloroquina e ciclofosfamida tiveram de ser suspensos por efeitos colaterais (maculopatia e cistite hemorrágica, respectivamente). Relatório também descreve que, por conta

da refratariedade da enfermidade da paciente às terapias disponíveis no SUS, paciente iniciou tratamento com o medicamento rituximabe, via doação, tendo apresentado importante melhora do seu quadro clínico após o uso desse fármaco.

Assim, a médica assistente indica a continuidade do tratamento de manutenção com o medicamento rituximabe.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia:

Medicamento.

2.2. Princípio Ativo:

Rituximabe.

2.3. Via de administração:

Endovenoso.

2.4. Posologia:

Em relatório médico anexado ao processo (ID 82113792), é descrito que a paciente deverá utilizar o 2g do rituximabe semestralmente, por tempo indeterminado.

2.5. Registro na ANVISA?

Sim.

2.6. Situação do registro:

Ativo.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não. O uso do rituximabe no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico é "*off label*".

2.8. Oncológico?

Não.

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

Sim, porém para outras indicações que não o lúpus eritematoso sistêmico.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Azatioprina, micofenolato de mofetila, ciclofosfamida e ciclosporina.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Existe biossimilar.

2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PF*
Rituximabe	Roche	Mabthera	1 frasco contendo 500mg.	R$ 7.051,93
Rituximabe	Sandoz	Riximyo	1 frasco contendo 500mg.	R$ 4.243,21

Custo anual do tratamento (estimado pelo PMC):

Preço Fábrica ou Preço Fabricante (PF) é o preço a ser praticado pelas empresas fabricantes, importadoras ou distribuidoras. O PF é o preço máximo permitido para venda às farmácias, drogarias e para entes da Administração Pública. O Preço Máximo ao Consumidor (PMC) é o preço a ser praticado pelo comércio varejista de medicamentos, ou seja, farmácias e drogarias, tendo em vista que este contempla tanto a margem de lucro como os impostos inerentes a esse tipo de comércio. Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor[1].

Em relatório médico anexado ao processo (ID 82113792), é descrito que a paciente deverá utilizar o 2g do rituximabe semestralmente por tempo indeterminado. Em um ano, serão necessários, portanto, 08 frascos de 500mg do rituximabe. Assim, se a paciente utilizar o rituximabe referência (Mabthera), estima-se o custo anual do tratamento em R$ 56.415,44. Se ela utilizar o rituximabe similar (Riximyo), estima-se o custo anual do tratamento em R$ 33.945,68.

2.14. Fonte de custo da tecnologia:

Lista de preços atualizada em 01/02/2021 contendo o PF e o PMC de medicamentos por princípio encontra-se disponível no porta da Anvisa[1].

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA

3.1. Sobre o lúpus eritematoso sistêmico (LES):

O LES é uma doença autoimune relativamente comum, que afeta predominantemente mulheres em idade fértil, causando considerável morbidade, aumento de mortalidade e redução na qualidade de vida. No LES, há um descontrole do sistema imunológico, que passa a agredir o próprio organismo, mediante principalmente à produção de autoanticorpos. Vários órgãos e tecidos podem ser lesados no LES, em

especial a pele, as articulações, o sistema hematológico, os rins, o sistema nervoso e as serosas (tecidos que recobrem o pulmão e o coração). Assim, suas manifestações clínicas podem ser múltiplas, sendo as principais poliartrite, dermatites (inflamações na pele), anemia, queda nas plaquetas (plaquetopenia) e nos glóbulos brancos do sangue (leucopenia), nefrite (inflamação renal), dor torácica por inflamação das serosas que recobrem o pulmão (pleurite) e/ou coração (pericardite), úlceras orais, queda dos cabelos (alopécia), depressão, convulsões, inflamação nos vasos sanguíneos (vasculites) e dor de cabeça. O LES é considerado uma doença crônica e incurável, e, ao longo de sua evolução, é comum o surgimento de períodos de exacerbação e remissão da doença. Seu tratamento baseia-se no uso de medicações imunossupressoras.

3.2. Sobre a nefrite lúpica:

Um dos órgãos mais frequentemente atacados pelo LES são os rins. Até 40% dos pacientes com LES desenvolvem inflamação renal (nefrite lúpica). Esta manifesta-se principalmente por meio de sangue na urina (hematúria), perda urinária de proteínas (proteinúria), hipertensão, edema generalizado e insuficiência renal. Se não tratada, a nefrite lúpica pode evoluir de maneira irreversível para rins em estágio terminal e o paciente necessitará

de maneira definitiva de terapia de substituição renal (diálise e/ou transplante).

3.3. Sobre o tratamento da nefrite lúpica:

A nefrite lúpica é uma das manifestações mais graves do LES, portanto necessita ser adequadamente tratada. Seu manejo inclui um período inicial de terapia imunossupressora intensa para controle da atividade de doença (fase de indução), seguido por um período mais longo de terapia imunossupressora mais leve objetivando a consolidação da terapia inicial e prevenção de recaídas (fase de manutenção).

Na fase de indução, os imunossupressores de escolha que deverão ser usados juntamente com corticoides em altas doses são a ciclofosfamida ou o micofenolato de mofetila. A fase de indução dura em média 3 a 6 meses[2].

Na fase de manutenção é usado um regime imunossupressor mais leve (micofenolato em doses mais baixas ou azatioprina), associado ou não a doses baixas de corticoide oral. A duração da fase de manutenção depende da gravidade e de sinais de recidiva.

O objetivo do tratamento da nefrite lúpica é evitar ou corrigir a deterioração da função renal, diminuir a proteinúria e a hematúria e assim impedir a progressão para o dano renal definitivo. Tenta-se, com a terapia imunossupressora, obter a remissão completa da nefrite, que é a

normalização da função renal associada à redução da proteinúria para menos de 500mg em 24h.

Quando a nefrite lúpica não responde a um dos regimes terapêuticos supracitados, deve-se trocar os imunossupressores que o paciente está fazendo uso por outros que ele não tenha usado anteriormente. Nos casos em que a nefrite lúpica não responde à ciclofosfamida e ao micofenolato de mofetila, ela é considerada refratária[3]. Nesta situação, há grande probabilidade de evolução para perda definitiva da função renal se tratamentos mais agressivos não forem instituídos**.**

Para os casos de nefrite lúpica refratária, os consensos das sociedades europeia e brasileira de reumatologia recomendam usar os medicamentos rituximabe ou tacrolimus, isoladamente ou associados a outros imunossupressores[2,3]. Ambos não são padronizados pelo SUS para o tratamento do LES.

3.4. Sobre o uso do rituximabe no tratamento do LES:

O rituximabe é um anticorpo monoclonal que destrói as células de defesa denominadas linfócitos B, sendo assim um imunossupressor. Embora o ensaios clínico fase 3 LUNAR não tenha demonstrado benefício na adição do rituximabe ao micofenolato no tratamento da nefrite lúpica, vários

estudos observacionais mostraram que ele pode ser útil no tratamento de casos de nefrite lúpica refratários aos tratamentos padrão:

Alshaiki *et al*. (2018), em revisão sistemática e metanálise, avaliaram o uso do rituximabe em casos refratários de lúpus, e encontraram taxas de resposta global, de resposta completa e de resposta parcial em 72%, 46% e 32%, respectivamente, nos pacientes tratados com rituximabe[4]. Também mostraram redução significativa dos escores de atividade de doença SLEDAI e BILAG nos pacientes lúpicos tratados com esse medicamento. Assim, seus resultados evidenciaram que a terapia com rituximabe em casos refratários de nefrite lúpica foi eficaz, com um perfil de efeitos colaterais considerado favorável.

Weidenbusch *et al*. (2013) realizaram revisão sistemática sobre os benefícios do rituximabe no tratamento de casos refratários de nefrite lúpica. Vinte e seis estudos, com um total de 300 pacientes, foram incluídos nessa revisão. Os seus resultados mostraram que critérios de resposta completa ou parcial foram alcançados por 87%, 76% e 67% dos pacientes com nefrite lúpica classe III, IV e V, respectivamente[5]. Restou evidenciado, desse modo, que o rituximabe pode ser eficaz no tratamento de caso de nefrite lúpica sem resposta às terapias padrão.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA

Controlar a atividade do lúpus eritematoso sistêmico, mantendo-o em remissão.

5. RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (CONITEC) PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE

Não há manifestações da CONITEC sobre o uso do rituximabe no tratamento do LES.

6. CONCLUSÕES

6.1. Conclusão justificada:

Considerando que a requerente apresenta forma grave de LES, com envolvimento vascular extenso e nefrite lúpica, conforme relatório médico expedido pela Dra. Isadora Jochims;

Considerando que a paciente já utilizou, sem sucesso, todos os imunossupressores disponíveis no SUS para o tratamento da nefrite lúpica (azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida);

Considerando que há evidências na literatura médica de que o rituximabe pode ser eficaz no tratamento de formas graves e refratárias de lúpus, incluindo nefrite lúpica.

Este NATJUS concluir por considerar a demanda como **JUSTIFICADA**.

Fazemos a consideração de que existe no mercado duas formulações do rituximabe, o Mabthera, que é o fármaco de referência, e o Riximyo, que é o rituximabe biossimilar. O custo com o rituximabe biossimilar (Riximyio) é significativamente inferior ao custo do rituximabe de referência (Mabthera) – vide item 2.13.

6.2. Há evidências científicas?

Sim.

6.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM:

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511 traz a definição de urgência e emergência[6]:

"*Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.*

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato".

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Fanouriakis 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. 2020 Mar 27.*
2. *Klumb et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Rev Bras Reumatol. 2015 Jan-Feb;55(1):1-21.*
3. *Alshaiki et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. Eur J Rheumatol. 2018 Jun; 5(2): 118–126.*
4. *Weidenbusch et al. Beyond the LUNAR Trial. Efficacy of Rituximab in Refractory Lupus Nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2013 Jan;28(1):106-11.*

5. *Mena et al. Urgência e Emergência: os conceitos frente às normas administrativas e legais e suas implicações na clínica médica. Saúde, Ética & Justiça. 2017;22(2):81-94.*

NATJUS RESPONSÁVEL: NATJUS/TJDFT

BSB, 12/03/2021