



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

### NOTA TÉCNICA

#### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

**PROCESSO Nº.:** 50206200920198130433

**SECRETARIA:** 2ª Vara de Fazenda Pública

**COMARCA:** Montes Claros

#### **I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** P. A. O. L.

**IDADE:** 34anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicação Rituximabe

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: M 33.2

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção terapêutica substituta à opção terapêutica disponível na rede pública - SUS

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2020.0001652

#### **II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Informação sobre o medicamento Rituximabe 100mg; O medicamento é fornecido pelo SUS? Qual o ente federativo que tem a responsabilidade de ofertar serviço, segundo as normativas do SUS? Há substituto para o medicamento pleitado?

#### **III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO,**

Conforme relatório médico datado de 27/09/2019, trata-se de PAOL, **34 anos, com** diagnóstico de **polimiosite** desde 2015, em acompanhamento com reumatologista. Apresenta **doença refratária a várias medicações: metotrexate, azatioprina, pulsoterapia com metilprednisona, imunoglobulina venosa. Evoluindo com aumento progressivo da CPK e aldolase, necrose e atrofia muscular, fraqueza importante dos membros inferiores e limitação para marcha. Necessita do uso de rituximabe**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

100mg a cada 15 dias (2x) e repetir com 6 meses.

**As miopatias inflamatórias idiopáticas são um grupo heterogêneo de doenças crônicas das quais fazem parte a dermatopolimiosites (DM) e as polimiosites (PM). Sua etiologia permanece desconhecida. Há relatos de associação com antígenos de histocompatibilidade, agentes ambientais e autoimunidade. As mulheres são mais afetadas numa proporção aproximada de 2:1, havendo um pico bimodal de surgimento da doença entre os 5-15 anos e os 45-65 anos. Caracterizam por fraqueza muscular proximal e elevação sérica de enzimas originadas da musculatura esquelética, cursando com elevada morbidade. A classificação mais usada é a de Bohan e Peter, com cinco subtipos de doença: PM primária idiopática, DM primária idiopática, PM ou DM associada à neoplasia, PM ou DM juvenil e PM ou DM associada a outras doenças do colágeno. Cada uma apresenta características epidemiológicas, histológicas, imuno-histoquímicas, patológicas, clínicas e evolutivas distintas.**

**Na PM** caracteriza-se por um infiltrado de linfócitos T CD8+ e macrófagos em fibras musculares, os quais, por sua vez, expressam altos níveis de antígenos MHC classe I1 e liberam grânulos de perforina, resultando em lise das próprias fibras musculares. **A principal manifestação é a fraqueza proximal e simétrica de cinturas escapular e pélvica e de musculatura cervical.** Dependendo do grau da perda de força, o paciente pode manifestar **desde fadiga e intolerância ao exercício até marcha cambaleante e dificuldade para subir escadas, com evolução tende a ser gradual e progressiva. Poucos podem apresentar mialgia associada.** Disfagia, distúrbios cardíacos, acometimento respiratório, vasculite e calcificações subcutâneas são manifestações extramusculares possíveis. **O curso da doença é variável.** Há também outros padrões evolutivos com um período de remissão inicial seguida de um ou mais episódios de recidiva, curso monocí-



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

clíco ou refratário ao tratamento usual. Dentre **os fatores de mau prognóstico pode-se destacar o diagnóstico inicial em idosos**, grau de fraqueza muscular ao diagnóstico, disfunção da musculatura respiratória, presença de disfagia, demora no início do tratamento após 6 meses de sintomas, acometimento pulmonar ou cardíaco e associação com neoplasia, que é mais elevado nos 2 anos antes ou nos 2 seguintes ao diagnóstico.

Os critérios diagnóstico são:

- Fraqueza muscular proximal das cinturas pélvica e escapular;
- Evidência de miosite à biópsia muscular;
- Elevação de qualquer enzima muscular sérica: creatinofosfoquinase (CPK) enzimas mais sensível, aldolase ou desidrogenase láctica (DHL), aminotransferases (TGP e TGO)];
- Eletromiografia compatível com miopatia;
- O fator antinuclear (FAN) é positivo em 80% dos pacientes com PM. Aproximadamente 30% dos pacientes com PM possuem autoanticorpos definidos como “miosite-específicos” (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-Mi-2), associados a manifestações clínicas características da síndrome anti-sintetase), presente em 20% dos pacientes com PM.

**Como é uma doença incomum e heterogênea, a terapia medicamentosa da PM é baseada sobretudo em relatos ou séries**, por dificuldade da condução de ensaios clínicos, e, conseqüentemente, **prejudica uma estratégia terapêutica padronizada. A abordagem individual de cada paciente depende da gravidade da doença muscular e sistêmica e da identificação de fatores de mau prognóstico. Intervenções não farmacológicas são importantes na abordagem dos pacientes com miopatias inflamatórias.** Dentre elas destacam-se: programas de reabilitação desde o início da doença, medidas para evitar aspiração em pacientes com disfunção esofágica e profilaxia contra osteoporose e infecções oportunistas. **O**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**tratamento visa à redução dos níveis séricos das enzimas musculares, à melhora da força muscular e ao controle das manifestações extra-musculares associadas com PM. A maioria dos pacientes com PM melhora e alcança o controle da doença com tratamento a base de corticosteróides (CG), preconizados como drogas de primeira linha por pelo menos 12 meses.** Seu uso prolongado é frequentemente necessário para o controle da doença e a mesma pode apresentar recidiva com a suspensão deste tratamento. **O uso de GC pode induzir remissão da doença em aproximadamente 40% a 60% dos pacientes, embora mais de 80% apresentem algum grau de melhora clínica e laboratorial com o tratamento.** Pulsoterapia com metilprednisolona deverá ser considerada nos casos de fraqueza muscular grave ou acometimento sistêmico grave, incluindo envolvimento esofágico, com disfagia intensa e risco de aspiração, doença pulmonar intersticial e miocardite. **Em pacientes refratários ou intolerantes ao tratamento com CG, terapia com metotrexato (MTX) ou azatioprina (AZA) pode ser benéfica.** A associação de imunossupressores e GC desde o início do tratamento **deve ser realizada nos pacientes com fatores de mau prognóstico ou complicações extramusculares.** São considerados medicamentos de primeira linha como imunossupressores poupadores de GC ou em presença de contraindicação a GC. Estudo randomizado comparou ciclosporina com MTX em pacientes com diagnóstico de PM/DM grave. **O MTX é indicado como alternativa à AZA,** também em monoterapia se houver contraindicação ao uso de GC, e em casos de resposta insatisfatória com GC isolado, caso se tenha optado por essa modalidade de tratamento inicial. **A resposta aos imunossupressores ocorrerá de forma mais lenta, cerca 2-3 meses após o início do seu uso. Devido ao risco de maior hepatotoxicidade e de toxicidade pulmonar associado ao uso de MTX, a AZA é considerada o imunossupressor de escolha,**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

associado com GC, em casos com acometimento pulmonar associado, e naqueles com disfunção hepática ou alcoolismo sem abstinência. **Se a resposta ao tratamento for insatisfatória, recomenda-se reavaliação diagnóstica. Na evidência de atividade de doença (doença resistente), necessidade de aumento da dose de GC ou seu reinício (doença recidivante), bem como na intolerância ao MTX ou AZA, deverá ser considerada modificação terapêutica. Dessa forma, preconiza-se a troca do MTX por AZA (e vice-versa) ou associação de AZA com MTX. Na ausência de resposta às medidas acima descritas, por intolerância ou recidiva, recomenda-se a substituição do tratamento até então utilizado ciclofosfamida, cicclosporina ou imunoglobulina humana. A ciclofosfamida IV é uma alternativa em pacientes portadores de PM associada a doença resistente ao uso de GC, MTX e AZA, porém a imunoglobulina humana têm mais evidência na doença refratária à corticoterapia e imunossuppressores. Uma parcela considerável dos pacientes não responde satisfatoriamente a esses tratamentos e os imunobiológicos têm sido utilizados com base a fisiopatogênese da PM. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico direcionado contra o antígeno CD20 presente na superfície de células B. Sua administração leva à depleção seletiva de linfócitos B CD20+. Está aprovada em bula para tratamento das seguintes condições: linfoma não Hodgkin, artrite reumatoide, leucemia linfoide crônica, granulomatose de Wegener e poliangiite microscópica. Infecções oportunistas, em especial tuberculose e outras micobacterioses, penfigo. **Recentemente tem sido utilizado o rituximabe em casos de PM refratárias considerando o importante papel dos linfócitos B e T na mediação da atividade da MII, porém não tem indicação em bula ANVISA.** Entretanto, a eficácia do rituximabe no tratamento da PM contradiz os modelos propostos na patogênese da doença, pois a depleção de linfócitos B em PM leva a**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

uma resposta clinicolaboratorial satisfatória. **Estudos do tipo ensaio clínico randomizado placebo-controlado avaliando eficácia e segurança de rituximabe no tratamento de PM associada a síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar são praticamente inexistentes. O que há na literatura são relatos de casos, séries de casos e pequenos estudos não controlados.** Em alguns destes estudos foi demonstrado benefício do rituximabe, em outros não. Parece que o rituximabe pode desempenhar um papel no tratamento de pacientes com miosite, pelo menos naqueles com auto-anticorpos positivos específicos para miosite. **Entretanto, não é possível fazer recomendações definitivas do uso de rituximabe para tratamento de pacientes com PM refratária, sendo necessário mais estudos. A utilização do medicamento rituximabe para o tratamento da polimiosite não está previsto pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a despeito de ser disponível para tratamento de outras doença por meio do por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)**

O SUS disponibiliza o medicamento prednisona, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), e oferece por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), as seguintes opções terapêuticas: **Metilprednisolona, Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Imunoglobulina humana e Hidroxicloroquina** a todos os pacientes portadores de PM que cumprirem os requisitos dispostos no respectivo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). **Não há na literatura científica estudos robustos ratificando a segurança e a efetividade de rituximabe para tratamento de pacientes com PM associada ou não a síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar.** Somente novos estudos prospectivos com base em parâmetros objetivos de resposta ao tratamento poder-se-á produzir evidências que justifiquem essa conduta.



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**Conclusão:** trata-se paciente de **34 anos com PM**. Apresenta **doença refratária a várias medicações: metotrexate, azatioprina, pulsoterapia com metilprednisona, imunoglobulina venosa**. Evoluindo com **aumento progressivo da CPK e aldolase, necrose e atrofia muscular, fraqueza importante dos membros inferiores e limitação para marcha**. **Necessita do uso de rituximabe 100mg a cada 15 dias (2x) e repetir com 6 meses**.

**A PM é uma miopatia inflamatória idiopática, crônica, que acomete principalmente as mulheres. A principal manifestação é a fraqueza proximal e simétrica de cinturas escapular e pélvica e de musculatura cervical com evolução gradual e progressiva. Como é uma doença incomum e heterogênea, sua terapia medicamentosa é baseada sobretudo em relatos ou séries, por dificuldade da condução de ensaios clínicos, com conseqüente, prejuízos para estratégia terapêutica padronizada.**

**O tratamento visa à redução dos níveis séricos das enzimas musculares, à melhora da força muscular e ao controle das manifestações extramusculares associadas com PM. A abordagem individual de cada paciente depende da gravidade da doença muscular e sistêmica e da identificação de fatores de mau prognóstico. Intervenções não farmacológicas são importantes. A maioria dos pacientes responde a CG considerados primeira linha e os imunossuppressores para doença resistente, ou com intolerância aos GC MTX ou AZA. Pacientes refratários ou intolerantes ao GC, MTX ou AZA, devem usar ciclofosfamida, ciclosporina ou imunoglobulina humana, que tem sido a mais indicada. Nos casos, sem resposta adequada a todas estas terapias tem sido utilizados os imunobiológicos como o rituximabe. Entretanto, não há na literatura científica, estudos robustos ratificando a segurança e a efetividade de rituximabe para tratamento de pacientes com PM refratária, sendo necessário mais estudos.**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

A utilização do medicamento **rituximabe** para o tratamento da **PM** não está previsto em bula **ANVISA** e no **PCDT** da **SUS**. O **PCDT** da **PM** disponibiliza a **Prednisona**, **Metilprednisolona**, **Azatioprina**, **Metotrexato**, **Ciclosporina**, **Ciclofosfamida**, **Imunoglobulina humana** e **Hidroxicroquina**. Vale ressaltar que o **rituximabe** é disponível no **SUS** para tratamento de outras doença por meio da **CEAF**.

### IV - REFERÊNCIAS:

- 1) Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica Portaria SAS/MS no 1.692, de 22 de novembro de 2016.. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatomiosite e polimiosite. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0206\\_23\\_04\\_2010.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0206_23_04_2010.html).
- 2) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação Agosto/2016. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatomiosite e polimiosite. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio\\_PCDT\\_DermatomiositePolimiosite\\_CP\\_2016\\_v2.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_DermatomiositePolimiosite_CP_2016_v2.pdf).
- 3) Shinjo SK, Souza FHC, Moraes JCB. Dermatomiosite e polimiosite: da imunopatologia à imunoterapia (imunobiológicos). **Rev Bras Reumatol** 2013;53(1):101–10. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v53n1/v53n1a10.pdf>.
- 4) Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EHS. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. **Cochrane Database Syst Rev** 2012; Issue 8: Art. No CD003643. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003643.pub4/epdf/full>.
- 5) Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley,



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette, HE and Rituximab in Myositis (RIM) Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. **Arthritis Rheum** 2013;65:314-24. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3558563/pdf/nihms-417935.pdf>.

6) Carlos de Souza FH, Miozzi R, Moraes JCB, Bonfá E, Shinjo SK. Favorable rituximab response in patients with refractory idiopathic inflammatory myopathies **Advances in Rheumatology**. 2018;58:31.-7. Disponível em: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s42358-018-0030-z>.

7) Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E and Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. **Rheumatology** 2017;56(1):26-36. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/301697863\\_Rituximab\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_inflammatory\\_myopathies\\_A\\_review/link/5b9782fb4585153a53299521/download](https://www.researchgate.net/publication/301697863_Rituximab_in_the_treatment_of_inflammatory_myopathies_A_review/link/5b9782fb4585153a53299521/download)

[Rituximab\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_inflammatory\\_myopathies\\_A\\_review/link/5b9782fb4585153a53299521/download](https://www.researchgate.net/publication/301697863_Rituximab_in_the_treatment_of_inflammatory_myopathies_A_review/link/5b9782fb4585153a53299521/download)

8) Tribunal de Justiça do Ceará. Núcleo de Apoio Técnico Judiciário. Nota técnica nº 155. 8p <https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2018/09/RITUXUMABE-MABTHERA@-PARA-TRATAMENTO-DE-POLIMIOSITE.pdf>.

9) Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância sanitária ANVISA. Bula Mabthera Rituximabe, Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p\\_p\\_id=101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2&p\\_p\\_col\\_id=column-](http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=mabthera-rituximabe-nova-indicacao&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=567021)

[\\_p\\_col\\_id=column-2&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_groupId=219201&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_urlTitle=mabthera-rituximabe-nova-indicacao&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_assetEntryId=567021](http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=mabthera-rituximabe-nova-indicacao&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=567021)



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

[7&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_type=content](#)

**V - DATA:**

26/03/2020 NATJUS - TJMG