

NOTA TÉCNICA 3530**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** JUIZADO ESPECIAL/2º JD**COMARCA:** Montes Claros**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 50 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** RITUXIMABE 500 mg/50ml**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** D89-8**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** lesão expansiva intracraniana**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 37632**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0003530**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Informações acerca do medicamento

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

A doença relacionada à IgG4 (IgG4-RD) é um distúrbio fibroinflamatório sistêmico recentemente individualizado com lesões histopatológicas características nos órgãos envolvidos, apresentação clínica heterogênea e fisiopatologia desconhecida

Revisão de literatura (dados copilados)**Rituximab for the Treatment of IgG4-Related Disease**

A resposta dramática aos glicocorticóides (GC) é comum [2–4] e foi mantida como um critério opcional em alguns critérios diagnósticos específicos de órgãos da doença [5,6]. No entanto, 30 a 60% dos pacientes recidivam durante a redução gradual ou após a retirada do GC [4,7–9]. Além disso, o uso de GC a longo prazo está associa-

do a efeitos colaterais frequentes, nomeadamente diabetes mellitus, infecções ou fraturas osteoporóticas nestes pacientes geralmente de meia idade [4,9,10]. Portanto, a avaliação de agentes poupadores de esteroides é justificada e representa um grande desafio no manejo de pacientes com IgG4-RD.

Os avanços no tratamento da IgG4-RD requerem estudos de coorte para identificar subgrupos clínicos e fatores de risco para recidivas que ajudarão os médicos a determinar a estratégia de tratamento ideal, a fim de prevenir crises da doença [27]. Aqui, relatamos o uso de depleção de células B com RTX em 33 pacientes com IgG4-RD. Um ponto forte importante deste estudo retrospectivo é o acompanhamento em longo prazo após a primeira infusão de RTX (acompanhamento médio > 2 anos). Conforme relatado anteriormente, nossos dados confirmam que o RTX é altamente eficaz na indução da remissão da doença IgG4-RD, com 93,5% dos pacientes apresentando resposta clínica após o início da terapia. No entanto, também observamos uma alta taxa de recidiva (42%) que foi associada na análise univariada com alta atividade basal da doença (conforme definido por IgG4-RD RI (excluindo níveis séricos de IgG4) >9). É digno de nota que todos os pacientes que inicialmente responderam ao RTX, mas que acabaram recidivando, foram desafiados com sucesso com um segundo curso de RTX. Além disso, o uso de terapia de “manutenção” por meio de infusões sistemáticas de RTX foi associado a um aumento da sobrevida livre de recidiva, porém com efeito provavelmente temporário.

As características demográficas e clínicas dos pacientes com RD-IgG4 do presente estudo estão de acordo com os dados de coortes anteriores [28–32]. A maioria dos pacientes (57,6%) apresentava uma forma sistêmica da doença (ou seja, ≥ 3 órgãos envolvidos), enquanto a doença localizada foi encontrada em 30,3%. A avaliação da atividade da doença por IgG4-RD RI [26], sem IgG4 sérico devido ao conhecimento crescente de que o nível sérico de IgG4 tem deficiências como biomarcador de doença [20,33,34], revelou doença ativa antes do tratamento com RTX com um IgG4-RD médio IR de $10 \pm 6,1$. Avaliações clínicas, biológicas e radiológicas foram utilizadas separadamente para analisar a resposta ao tratamento, em vez do IgG4-RD RI, devido ao caráter retrospectivo e multicêntrico do estudo. De fato, a taxa de consultas de acompanhamento e os meios de avaliação radiológica variaram entre os pacientes, o que não permitiu pontuar de forma precisa e homogênea os pacientes com IgG4-RD RI durante o acompanhamento. A taxa de resposta clínica observada após RTX em nosso estudo foi elevada (93,5%), conforme descrito anteriormente [17,18,20]. Os únicos dois não respondedores apresentaram lesões fibróticas (TIP maxilar e paquime-ningite) que poderiam ser uma explicação para o menor efeito da depleção de células B [17,35]. Além dessa alta taxa de melhora clínica, a normalização radiológica foi obtida em menos de um terço dos pacientes com procedimentos radiológicos convencionais (TC ou RM) e em menos da metade dos pacientes com 18FDG PET/CT. Anormalidades persistentes na imagem convencional poderiam, em parte, ser explicadas por lesões “cicatriz-fibróticas”. No entanto, hipermetabolismos persistentes em imagens PET/CT com 18FDG su-

gerem inflamação ativa implacável, não totalmente controlada pela depleção de células

Em nosso estudo, com seguimento médio de 25 meses, a taxa de recidiva após tratamento com RTX foi de 42%. O curto seguimento disponível em estudos anteriores dificulta a comparação [17,20]. No entanto, num recente estudo retrospectivo de coorte nos EUA de 60 pacientes com IgG4-RD tratados com RTX, foi relatada uma taxa de recidiva de 37% em respondedores [18], com um atraso médio de recidiva de 244 dias (8 meses), o que é menor do que em nosso estudo (17 meses). O uso concomitante de GC na maioria dos nossos pacientes e a manutenção de DMARDs em 4 casos com RTX como terapia complementar é uma possível explicação para essa diferença. Na verdade, mais de dois terços dos pacientes no estudo dos EUA foram tratados sem GC concomitante, exceto para pré-medicação com metilprednisolona [18]. No entanto, a manutenção de uma terapia com GC a longo prazo após o tratamento com RTX não foi associada a uma sobrevida livre de recidiva mais longa em nosso estudo, ao contrário dos resultados de um recente ensaio clínico randomizado em pacientes com pancreatite autoimune [36].

Nem a idade avançada ou o sexo masculino (ao contrário do relatado anteriormente [37]), nem a duração da doença antes do RTX, o número de órgãos envolvidos ou o tipo de envolvimento de órgãos foram associados à ocorrência de recidiva pela análise de regressão de Cox neste estudo. Por outro lado, uma alta atividade da doença, conforme definida por um IR de IgG4-RD >9, foi associada a uma sobrevida livre de recidiva mais curta após o tratamento com

RTX (20 versus 37 meses), enquanto a Ig4 sérica basal e os eosinófilos não foram associados à recidiva, ao contrário dos resultados da experiência do Massachusetts General Hospital [18].

Poucos dados estão disponíveis sobre retratamento com RTX em IgG4-RD. Este estudo mostra que o retratamento sistemático de manutenção com RTX foi associado a uma sobrevida livre de recidiva mais longa (41 meses versus 21 meses, $P = 0,02$). Um total de 17 pacientes receberam mais de um ciclo de RTX neste estudo, incluindo pacientes retratados sistematicamente e pacientes retratados por recidiva. No estudo de Wallace e colegas, a resposta ao retratamento não foi incluída na análise de sobrevida livre de recidiva porque o tempo de censura incluía recaída, final do acompanhamento e também retratamento [18]. No estudo prospectivo e aberto de Carruthers e colegas, seis pacientes haviam sido previamente tratados com RTX antes da inclusão no estudo, e quatro pacientes foram retratados por recidiva durante os 12 meses após a inscrição [20]. No entanto, a resposta ou tolerância ao retratamento não foram especificadas. Finalmente, Yamamoto e colegas descreveram recentemente três casos recuados sequencialmente com 1 a 6 cursos de RTX durante um período de 4 anos e relataram em um paciente uma atenuação da eficácia do RTX ao longo do tempo [21]. Essa tendência não foi observada em nossos pacientes. No entanto, o tempo até à recidiva após o retratamento de manutenção sistemático pareceu ser semelhante ao tempo até à recidiva em toda a população tratada com RTX (atraso médio de 17 meses), sugerindo um efeito apenas temporário deste retratamento sistemático. Finalmente, a dosagem, frequência e duração das infusões nesta estra-

tégia devem ser determinadas no contexto da IgG4-RD, como tem sido feito em outras indicações, como a vasculite associada a ANCA (AAV) [38]. Da mesma forma, uma vez que as recidivas são frequentes após a reconstituição de células B e parecem ser raras sem a detecção de células B CD19, esquemas de infusão de RTX adaptados individualmente com base no reaparecimento de células B CD19, como recentemente relatado durante AAV [39], devem ser mais estudado em IgG4-RD.

A alta taxa de recidiva observada após o tratamento com RTX em nosso estudo também levanta questões fisiopatológicas. Na verdade, conforme descrito em estudos recentes, as alterações imunológicas durante o IgG4-RD não estão restritas ao compartimento das células B, mas também envolvem células T, como linfócitos T citotóxicos CD4 + [40,41] ou células T auxiliares foliculares [42–44]. Essas disfunções possivelmente causais das células T poderiam ser responsáveis pela expansão oligoclonal de novo dos plasmablastos circulantes observada após o tratamento com RTX [33] e pelas recidivas observadas em vários de nossos pacientes. A contagem de plasmablastos não foi utilizada na prática clínica em nosso estudo, mas foi observada recidiva em 75% dos pacientes com reconstituição de células B CD19+. A observação de uma recidiva em 2 pacientes sem reconstituição de células B circulantes é outro argumento que sugere um papel potencial das células T na fisiopatologia da doença, e o racional para atingir essas células em estudos futuros, como relatado recentemente com o abatacept [45]

Finalmente, o número de infusões de RTX analisadas em 33 pacientes neste estudo, juntamente com o acompanhamento relativamente longo disponível na maioria dos pacientes (27 e 10 pacientes com ≥ 12 meses e ≥ 24 meses de acompanhamento, respectivamente), também fornece dados importantes sobre a tolerância do RTX em IgG4-RD. As reações de hipersensibilidade após infusões de RTX (possivelmente mediadas por um fator reumatóide em IgG4-RD em um relatório recente [46]) pareciam ser raras em nossa série (1 evento/70 perfusões). No entanto, a taxa de infecções graves observada em nosso estudo (12,1/100 pacientes-ano) foi de fato relativamente alta quando comparada ao uso de RTX em outras doenças autoimunes (5,0/100 pacientes-ano na artrite reumatóide [47], 6,6/100 pacientes-ano no lúpus eritematoso sistêmico [48] e 2,3/100 pacientes-ano na trombocitopenia imune [49]) e semelhante à taxa de infecções observadas na vasculite por crioglobulinemia não viral (14,1/100 pacientes-ano) [50]. O eventual papel dos tratamentos concomitantes ou anteriores, incluindo corticosteróides, poderia explicar em parte este elevado risco de infecções graves. Contudo, nos quatro pacientes com infecções graves, nenhum recebeu DMARDs antes ou depois do tratamento com RTX, e a exposição a esteróides antes do RTX foi < 1 ano (1, 2, 5 e 11 meses). Apenas um desses quatro pacientes apresentou hipogamaglobulinemia (necessitando substituição de IVIg). Hipogamaglobulinemia foi encontrada em outros 4 pacientes ($n = 5$, 15,1%), ≤ 5 g/L em 3 pacientes em nosso estudo, o que é uma taxa mais alta do que a observada em outras condições autoimunes [49]. Outras razões potenciais para esta elevada taxa de infecções graves podem estar relaciona-

das com factores intrínsecos da doença. Primeiro, as complicações compressivas que ocorrem nos tratos biliares ou urinários podem ser responsáveis por um risco específico de eventos infecciosos obstrutivos. Em seguida, vieses específicos relacionados ao desenho do estudo (por exemplo, o pequeno tamanho da amostra e viés de seleção) poderiam representar explicações adicionais. No entanto, embora a expansão de subconjuntos de linfócitos do sangue periférico, como plasmablastos e linfócitos T citotóxicos CD4 +, tenha sido descrita em pacientes com IgG4-RD [33, 34, 40], nenhuma diminuição de subconjuntos de células imunes ou estado de imunodeficiência ainda foi associada com IgG4-RD, inclusive em pacientes tratados com RTX até o momento. Assim, até que um estudo prospectivo randomizado e controlado seja realizado nesta condição específica, e dada a grande experiência construída com rituximabe em outras condições, acreditamos que os presentes dados não devem ser um obstáculo para esta abordagem terapêutica em IgG4-RD.

Há uma série de limitações em nosso estudo. Primeiro, o seu desenho retrospectivo poderia causar viés na coleta de dados. A natureza multicêntrica e retrospectiva do estudo também poderia explicar a heterogeneidade na avaliação da resposta ao tratamento, especialmente nas modalidades e frequência das avaliações radiológicas. Em seguida, o número limitado de pacientes e recidivas aqui estudados poderia representar uma limitação do poder de identificar potenciais factores de risco de recaída nesses pacientes. Finalmente, o uso de tratamentos concomitantes também poderia confundir a avaliação da resposta, recidiva e tolerância após o tratamento com

RTX. Portanto, tirar conclusões sobre a eficácia e segurança do RTX neste contexto deve ser feito com cautela.

Em conclusão, este estudo multicêntrico retrospectivo sugere que o RTX é um tratamento eficaz tanto para a indução da remissão quanto para o tratamento de recidivas em IgG4-RD. No entanto, a taxa de recidiva permanece elevada após o tratamento (aproximadamente metade dos pacientes relatados na presente série) e os pacientes com a doença mais ativa parecem estar em maior risco de recidiva. O retratamento sistemático com RTX pode representar uma estratégia terapêutica para prevenir recaídas. No entanto, considerando a elevada taxa de infecções graves e a ocorrência de hipogamaglobulinemia em alguns pacientes, tal estratégia deve ser restrita a pacientes com IR de IgG4-RD >9 antes do tratamento. Apesar da raridade do IgG4-RD e do desafio enfrentado pelo recrutamento de pacientes, ensaios clínicos randomizados são ansiosamente aguardados nesta condição, a fim de comparar o rituximabe com outros tratamentos poupadores de esteróides. Por último, o efeito temporário deste tratamento e os dados recentes relativos ao papel das células T na fisiopatologia da doença devem levar os médicos a avaliar outros tratamentos direcionados para IgG4-RD.

Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease:

Dados mínimos foram publicados sobre o uso de agentes imunossuppressores convencionais (por exemplo, azatioprina, micofenolato mofetil ou metotrexato) para o tratamento de pacientes com RD-

IgG4 [4,8,9,11,12]. Resultados promissores foram relatados com rituximabe (RTX, um anticorpo monoclonal depletor de células B anti-CD20) em relatos de casos preliminares [13–16], séries de casos [17–19] e em um ensaio aberto e não controlado [20]. No entanto, os dados de acompanhamento em longo prazo de pacientes tratados com RTX nos cuidados diários são escassos [18,21]. Aqui, relatamos o uso de RTX em pacientes com IgG4-RD inscritos em uma coorte multicêntrica nacional francesa.

Pacientes com doença relacionada à IgG4 (IgG4-RD) normalmente apresentam concentrações séricas elevadas de IgG4 e compartilham características histopatológicas semelhantes entre os órgãos afetados. Pacientes com IgG4-RD freqüentemente necessitam de tratamento prolongado com glicocorticóides e muitas vezes são incapazes de reduzir gradualmente esses medicamentos. Os medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença tradicionais (DMARDs) são geralmente ineficazes. Avaliamos as respostas clínicas e sorológicas à terapia de depleção de linfócitos B em 10 pacientes consecutivos com IgG4-RD refratário a esteróides e DMARD. Dez pacientes com IgG4-RD foram tratados com rituximabe (RTX) (2 infusões de 1000 mg, com 15 dias de intervalo). A melhora clínica foi avaliada monitorando a capacidade do paciente de reduzir gradualmente a prednisona até a descontinuação e interromper os DMARDs; por medições seriadas de IgG total e subclasses de IgG; e por avaliações radiológicas de acompanhamento orientadas pelo padrão específico de envolvimento de órgãos do paciente. Também

desenvolvemos e aplicamos retrospectivamente o IgG4-RD Disease Activity Index and Flare Tool. O envolvimento de órgãos incluiu pâncreas, árvore biliar, aorta, glândulas salivares (submandibulares e parótidas), glândulas lacrimais, linfonodos, glândula tireoide e retroperitônio. Nove em cada 10 pacientes demonstraram melhora clínica notável 1 mês após o início do RTX. Um paciente com fibrose tireoidiana avançada associada à tireoidite de Riedel e histórico de doença em vários outros sistemas orgânicos não apresentou melhora na glândula tireoide, mas a doença não progrediu para envolver novos órgãos. Todos os 10 pacientes conseguiram descontinuar a prednisona e os DMARDs após a terapia com RTX. Diminuições significativas nas concentrações de IgG foram observadas apenas para a subclasse IgG4. Quatro pacientes foram tratados novamente com RTX após 6 meses devido à recorrência dos sintomas e ao aumento da concentração de IgG4 no momento da reconstituição de células B periféricas (n = 2) ou por critério médico (n = 2). Ciclos repetidos de RTX mantiveram a sua eficácia e resultaram em reduções adicionais nas concentrações de IgG4. Em pacientes que apresentavam uma concentração aumentada de IgG4 no momento da apresentação, o nível sérico de IgG4 pareceu ser uma medida confiável da atividade da doença. A IgG4-RD é uma doença inflamatória multiorgânica idiopática, na qual diversas manifestações orgânicas estão ligadas por características histopatológicas e características imuno-histoquímicas. O tratamento com RTX levou à melhora clínica e sorológica imediata do IgG4-RD refratário em todos os pacientes com inflamação ativa. Tratamentos seriados com RTX podem levar a declínios progressivos nas concentrações séricas de

IgG4 e melhor controle da doença. As concentrações séricas de IgG4 podem permanecer baixas e a atividade clínica da doença pode permanecer quiescente mesmo após a reconstituição das células B numa proporção significativa de pacientes

IV – CONCLUSÃO

- ✓ De acordo com a literatura consultada não existem evidências para indicação do medicamento para doença informada

V – REFERÊNCIAS:

- ✓ Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, Terrier B, Guillaud C, Carra-Dallière C, Renou F, Pozdzik A, Labauge P, Palat S, Berthelot JM, Pennaforte JL, Wynckel A, Lebas C, Le Gouellec N, Quémeneur T, Dahan K, Carbonnel F, Leroux G, Perlat A, Mathian A, Cacoub P, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, Harlé JR, Schleinitz N. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. PLoS One. 2017 Sep 15;12(9):e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844. PMID: 28915275; PMCID: PMC5600376.
- ✓ Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. Medicine (Baltimore). 2012 Jan;91(1):57-66. doi: 10.1097/MD.0b013e3182431ef6. PMID: 22210556.

VI – DATA:29/08 /2023

NATJUS TJMG