

**Data: 28/05/2014**

**NT 97 2014**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Solicitante**

**Des Alyrio Ramos - 8ª Câmara Cível – TJMG**

**Número do processo: 1.0056.13.027902-1/001**

**Réu: Estado de Minas**

**TEMA: USO DO RITUXIMABE NO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**Sumário**

1. Resumo executivo .....	2
1.1 Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação.....	4
2.1 Pergunta clínica estruturada.....	4
2.2 Contexto <sup>1</sup> .....	4
2.4 Descrição da tecnologia a ser avaliada <sup>2-3</sup> .....	5
3. Resultados da Revisão da literatura.....	6
4. Referências bibliográficas.....	7

# 1. RESUMO EXECUTIVO

## ***Pergunta encaminhada***

Senhores,

Encaminho, anexas, cópias de documentação relativos à paciente V.L.A.P. com diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistêmico, e que reivindica o fornecimento do medicamento MABTHERA (RITUXIMABE). Solicito parecer sobre a adequação do fármaco, seu preço, existência ou não de medicamento e/ou tratamento alternativo fornecido pelo SUS, prazo para utilização e demais observações julgadas necessárias.

Enfatizo a urgência necessária.

Cordialmente,

Alyrio Ramos

Desembargador da 8ª Câm. Cível - TJMG

## **Segundo relatório médico:**

“Paciente é portadora de Lupus Eritematoso sistêmico, refratária ao tratamento com corticoide, cloroquina, imunossupressores. Desenvolveu diabetes e tem contraindicação a doses elevadas/moderadas de corticoide. Necessita terapia imunobiológica com rituximabe (Mabthera) na dose de dois frascos de 500 mg no dia 01 e dois frascos de 500 mg no dia 15. Será acompanhada e avaliada posteriormente sobre a necessidade de novas infusões dentro de seis meses a um ano.”

## **1.1 RECOMENDAÇÃO**

-O rituximabe é uma medicação de uso intravenoso que pode ser usada para o tratamento de artrite reumatoide (um tipo de reumatismo) e de dois tipos cânceres: o linfoma não Hodgkin e a leucemia linfóide crônica.

**-Não há indicação de bula** para o seu uso nas pessoas com lúpus eritematoso sistêmico. O tratamento dessa doença não depende do uso dessa medicação.

- Há vários medicamentos fornecidos pelo SUS que podem ser usados no tratamento dessa condição, além do corticoide que a paciente não deve usar em altas doses devido à diabetes concomitante: anti-inflamatórios, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, cloroquina, hidroxicloroquina, talidomida, ciclosporina e o danazol.<sup>4</sup>

**Conclusão: Não há evidência, na literatura, para indicação do rituximabe para tratamento de Lupus Eritematoso Sistêmico. Além disso, o SUS fornece os medicamentos necessários e indicados para o tratamento do Lupus Eritematoso Sistêmico.**

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

### **2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.**

População: pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico

Intervenção: rituximabe

Comparação: medicamentos usuais para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico

Desfecho: melhora da atividade da doença, melhora da mortalidade, segurança da medicação.

### **2.2 CONTEXTO<sup>1</sup>**

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória que afeta vários órgãos. A sua causa é desconhecida, mas envolve mecanismos autoimunes resultando na produção de anticorpos contra o próprio corpo. Acomete usualmente mulheres jovens, em idade reprodutiva (dos 15 aos 45 anos). A doença é crônica, tendo períodos de exacerbação e remissão.

As pessoas acometidas apresentam sintomas inespecíficos de fadiga, febre, mal-estar e perda de peso. Pode ocorrer acometimento da pele com lesões sugestivas (lúpus discoide, mancha na região da face em asa de borboleta, lúpus subagudo), dor articular com inchaço e vermelhidão das articulações (artrite), acometimento da pleura e do pericárdio (serosite), dos rins (nefrite), do sangue (diminuição das células sanguíneas; aumento do risco de trombose), do sistema nervoso central, dos vasos sanguíneos (vasculite lúpica) e até manifestações psiquiátricas (psicose lúpica). Esses acometimentos ocorrem em qualquer combinação, variando sua gravidade e sendo diferentes entre os pacientes. A evolução da doença também difere entre os afetados, os pacientes com nefrite e acometimento do sistema nervoso central, por exemplo, têm pior prognóstico.

O tratamento consiste de algumas mudanças nos hábitos de vida como cessação do tabagismo, realização de atividade física regular, manutenção do peso adequado e a não exposição solar.

O uso de medicamentos vai depender do órgão afetado e da gravidade da doença. Nos pacientes com artrite e serosite, o uso de anti-inflamatórios e, se

necessário, corticoides usualmente é suficiente para a melhora dos sintomas. Em caso de acometimento cutâneo, deve-se evitar a exposição à luz solar com barreiras físicas (por ex, chapéu) e usar o protetor solar com fator de proteção acima de 15. Os medicamentos que podem melhorar as lesões são cloroquina, corticoide, metotrexato, azatioprina. Na nefrite lúpica- acometimento do rim- o tratamento usual é realizado com corticoide e ciclofosfamida. A ciclofosfamida é administrada sob a forma de pulsoterapia (dose alta administrada por via EV) mensal por pelo menos seis meses. Depois, geralmente, usa-se a azatioprina na terapia dita “de manutenção”. Nos casos de acometimento grave pelo LES, com risco de vida, o tratamento é realizado com corticoide e ciclofosfamida em alta dose por via endovenosa (pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida). Nesses casos, frequentemente, o paciente está internado. Todos os medicamentos citados estão disponíveis no SUS, mas no caso da cloroquina e do metotrexato, não há autorização de fornecimento para o CID do lúpus eritematoso sistêmico.

## **2.4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA <sup>2-3</sup>**

O rituximabe é um medicamento antineoplásico e antireumático de uso injetável intravenoso. Consiste de um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20. Este antígeno está localizado em células brancas do sangue (linfócitos B) jovens ou maduras, mas não nas suas células precursoras. Sua função é inibir o crescimento e ativar mecanismos de destruição dessas células.

**Nome comercial: Mabthera ®**

### **Indicações de Bula:**

Tratamento dos cânceres denominados linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica.

Tratamento do reumatismo denominado artrite reumatoide.

**NÃO HÁ INDICAÇÃO DE BULA PARA O TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**Contraindicações:**

Pessoas com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe e a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas. Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos.

**Disponibilidade no SUS** <sup>4</sup>: Segundo a portaria SCTIE-MS N.º 24, DE 10 DE SETEMBRO DE 2012, o rituximabe será incorporado ao arsenal terapêutico para o tratamento da artrite reumatoide a partir de 2013, mas não para o Lupus eritematoso.

**Existe diretriz de utilização no SUS?** Não existe protocolo de utilização para rituximabe no lúpus eritematoso.

**PREÇO DO MEDICAMENTO:** A ampola do medicamento Mabthera, com 500 mg custa, preço de mercado, R\$ 5.356,74<sup>1</sup> e é de uso restrito hospitalar.

### 3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Os linfócitos B possivelmente contribuem com os mecanismos que levam à doença no Lúpus. Como o rituximabe destrói essas células, conjecturou-se que poderia ser uma medicação eficaz para o tratamento dessa doença. Na literatura, há relatos de casos de pessoas com lúpus eritematoso sistêmico que se beneficiaram com o uso dessa medicação.<sup>5</sup> Mas, como não são estudos que comparam o rituximabe com as drogas já usadas, não é possível saber se é melhor ou menos eficaz que os medicamentos já disponíveis. O ideal é que se fizessem estudos comparando dois grupos de pacientes com lúpus: um usaria o rituximabe e o outro a terapia usual.

Não foram encontrados estudos comparando o rituximabe com os medicamentos usuais disponíveis no SUS para o tratamento do lúpus eritematoso.

---

<sup>1</sup> Câmara de Regulação de Medicamentos - CMED Disponível em [portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/50652d004414f77aa679eeb19414950f/LISTA+CONFORMIDADE\\_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/50652d004414f77aa679eeb19414950f/LISTA+CONFORMIDADE_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES)

Assim, não é possível saber se esse medicamento é mais eficaz que os outros e nem se é mais seguro. Na literatura encontram-se estudos que comparam o rituximabe com o placebo, ou seja, com nenhum tratamento. Em um desses estudos, que avaliou pacientes com lúpus eritematoso sistêmico moderado a grave, sem acometimento renal, não houve diferença de eficácia entre o placebo e o rituximabe.<sup>6</sup> Em outro estudo, que avaliou pacientes com nefrite lúpica, não houve melhora nos parâmetros clínicos dos pacientes que usaram o rituximabe comparados com o placebo após um ano de tratamento.<sup>7</sup>

Conclusão: não foram encontradas evidências, na literatura, para indicação do Rituximabe para tratamento de Lupus Eritematoso Sistêmico.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Gladman DD, Urowitz MB. Connective Tissue Disorders: Systemic Lupus Erythematosus- Clinical features. In Hocheberg MC , Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Third edition, 2003, Elsevier Limited.
- 2- bhRituximab: Drug information. Acesso em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 3- [http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt\\_br/Bulas/M/MabThera/mabthera-profissional-20120119.pdf](http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/M/MabThera/mabthera-profissional-20120119.pdf)
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do tratamento do Lupus Eritematoso Sistêmico. Portaria 100 de 07 de fevereiro de 2013. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100\\_07\\_02\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html)
- 5- Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, García-Hernández F, Callejas-Rubio JL, Rascón J, D'Cruz D, Jayne D, Ruiz-Irastorza G, Emery P, Isenberg D, Ramos-Casals M, Khamashta MA; UK-BIOGEAS Registry. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012 Mar;11(5):357-64. Epub 2011 Oct 18.

- 6- Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Latinis K.M., Oates J.C., Utset T.O., Gordon C., Isenberg D.A., Hsieh H.-J., Zhang D., Brunetta P.G. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and Rheumatism* 2010 62:1 (222-233)
- 7- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum.*2012; 64 (4): 1215-26.