

NOTA TÉCNICA 5874**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível**COMARCA:** Uberaba**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 37 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** Granulokine e Rituximabe**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** M321**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Lúpus eritematoso sistêmico (LSE)**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRM DF- 16169**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005874**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Informe se há avaliação de estudos clínicos comprovando a qualidade, eficácia e segurança do fármaco MABTHERA® (rituximabe) para tratamento de LUPUS ERITEMATODO SISTÊMICO, indicação constante no relatório de ID 10016712551. Informar ainda se o referido medicamento possui registro junto à agência reguladora para utilização no país para tratamento de LUPUS ERITEMATODO SISTÊMICO e quais os riscos advindos de utilização de medicamento sem eficácia comprovada para determinada enfermidade. E ainda para que tal órgão informe se há avaliação de estudos clínicos comprovando a qualidade, eficácia e segurança do fármaco GRANULOKINE® (filgrastim) tem indicação para tratamento de neutropenia febril, não relacionada ao uso de quimioterápico, congênita ou associada à infecção pelo HIV. Informar ainda se o referido medicamento possui registro junto à agência reguladora para utilização no país para tratamento de LUPUS ERITEMATODO SISTÊMICO e quais os riscos advindos de

utilização de medicamento sem eficácia comprovada para determinada enfermidade

III – CONSIDERAÇÕES E REPOSTAS:

O LES é uma doença autoimune inflamatória de evolução crônica com re-agudizações (“flares”) e que pode afetar praticamente todos os sistemas ou órgãos do corpo, desde a pele até o sistema neurológico/psiquiátrico. Esta “atividade” da doença é documentada pelos sinais e sintomas de acometimento do paciente, exames de sangue, como hemograma, complemento, anticorpos, como o Anti-DNA dupla hélice, sumário de urina, funções renal e hepática, junto a exames de imagem quando necessário, bem como avaliação funcional com a determinação de índices. Nestes casos, do ponto de vista do SUS, as terapêuticas devem ser guiadas pelo estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Lúpus Eritematoso Sistêmico, publicado em março de 2018 (vide referências) pela CONITEC, que traz as seguintes opções de fármacos no sistema público a serem utilizados de acordo com o acometimento clínico:

- Acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona: suspensão injetável de (3 mg +3 mg) /mL
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- Ciclofosfamida: comprimidos de 50 mg e pó para solução injetável de 200 e 1.000 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/mL – frasco de 50 mL • Cloroquina: comprimidos de 150 mg
- Danazol: cápsulas de 100 ou 200 mg
- Dexametasona: comprimidos de 4 mg
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/mL com 2 mL
- Micofenolato de mofetila: comprimido de 500mg
- Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg
- Talidomida: comprimido de 100 mg

O medicamento **Rituximabe** é um antineoplásico e antirreumático, corresponde a substância ativa do medicamento de referência MabThera®, é um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, o qual se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células precursoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. Sua função é inibir o crescimento e ativar mecanismos de destruição dessas células.

No Brasil o MabThera® (Rituximabe) está registrado nas apresentações farmacêuticas de solução para infusão intravenosa de 100mg/10ml e 500mg/50ml, deve ser administrado por infusão intravenosa por meio de acesso exclusivo, em local com recursos disponíveis para ressuscitação e sob

estrita supervisão de um médico experiente. Não administrar como injeção intravenosa ou em bolus. Preço conforme tabela ANVISA atualizada em 20/10/2017, R\$ 5177,15 por frasco de 500mg/50ml.

O medicamento está incluído na RENAME, através do componente especializado de assistência farmacêutica, na apresentação de 500m/50ml; sendo disponibilizado através de **protocolos específicos** para o tratamento do Linfoma não Hodgkin, e para o tratamento da Artrite Reumatoide.

O medicamento requerido não possui registro aprovado na ANVISA e em outras agências regulatórias para o tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico – LES, o que caracteriza uso off-label.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico – LES é uma doença inflamatória crônica autoimune progressiva, cuja etiopatogenia envolve múltiplos genes, fatores hormonais e ambientais, não totalmente esclarecidos. Caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos e inflamação em diversos órgãos. É uma doença pleomórfica com ampla variabilidade fenotípica de apresentação, gravidade e curso clínico, evolui habitualmente com períodos de atividade e remissão.

Dentre os sintomas constitucionais do LES destacam-se artrite, serosite, nefrite, miosite, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos e pneumonia. O envolvimento renal no LES ocorre clinicamente em cerca de 60% dos pacientes e pode determinar alterações tubulares, intersticiais, vasculares e glomerulares.

Apesar da melhoria significativa da sobrevida e da preservação da função renal na maioria dos pacientes com nefrite lúpica, cerca de 10% a 29% progridem para a doença renal crônica estabelecida. Na maioria dos estudos, ao fim do período de indução, menos de 50% dos indivíduos alcançam remissão completa e parece ser um objetivo mais real na prática clínica, a busca de remissão parcial ou remissão completa no período de seis a doze meses.

O tratamento (indução e manutenção) varia de acordo com os órgãos ou sistemas cometidos, bem como com a gravidade e a fase (atividade/remissão) das manifestações apresentadas em virtude da doença. Diante da possibilidade do comprometimento de vários sistemas, o tratamento é direcionado primeiramente para aquele órgão com maior gravidade na lesão.

A modificação do protocolo de indução de remissão para o protocolo de manutenção, depende do alcance da remissão completa ou remissão parcial. Até o momento ainda não há dados de evidência que permitam estabelecer o tempo de duração da fase de indução e de manutenção; consensos atuais consideram que período de indução de seis a doze meses e que o período de manutenção deva durar de 24 a 48 meses.

Diversos são os aspectos clínicos e/ou laboratoriais relacionados à refratariedade. A refratariedade da nefrite lúpica pode estar relacionada a diversas variáveis, como o retardo de início do tratamento eficaz, a impossibilidade de cumprimento do protocolo de tratamento, seja por infecções e/ou suspensões temporárias dos medicamentos, seja por baixa adesão ao tratamento.

Conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia, deve-se considerar nefrite lúpica refratária quando a remissão completa ou remissão parcial não for alcançada após doze meses de tratamento adequado.

Pacientes com nefrite lúpica refratária ao tratamento devem ser criteriosamente avaliados quanto a presença de todas as possíveis causas para a refratariedade. Identificada atividade inflamatória persistente e não responsiva ao tratamento protocolar eficaz, medidas medicamentosas e não medicamentosas são recomendadas.

Nos últimos anos, os anticorpos monoclonais passaram a ser uma importante alternativa de tratamento para uma variedade de condições que incluem infecções virais, distúrbios inflamatórios, doenças autoimunes e neoplasias.

Conforme Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia, a despeito da ausência de estudos de evidências científicas consistentes, o Rituximabe tem sido considerado uma opção terapêutica adjuvante para os casos de nefrite lúpica refratária.

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.

GRANULOKINE (dados da bula)

GRANULOKINE está indicado para redução na duração de neutropenia e redução na incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com qui-

mioterapia citotóxica estabelecida para malignidades (exceto leucemia mielóide crônica e síndrome mielodisplásica) e para redução na duração de neutropenia em pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea considerados em risco elevado de neutropenia grave prolongada. A segurança e eficácia de GRANULOKINE são semelhantes em adultos e crianças que recebem quimioterapia citotóxica. GRANULOKINE é indicado para a mobilização das células progenitoras do sangue periférico (PBPCs - Peripheral Blood Progenitor Cells). Em pacientes, pediátricos ou adultos, com neutropenia congênita, cíclica ou idiopática grave com uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) de $\leq 0,5 \times 10^9 /L$, e um histórico de infecções graves ou recorrentes, a administração crônica de GRANULOKINE é indicada para aumentar as contagens de neutrófilos e reduzir a incidência e duração de eventos relacionados à infecção. GRANULOKINE está indicado para o tratamento de neutropenia persistente (ANC menor ou igual a $1,0 \times 10^9 /L$) em pacientes com infecção avançada por HIV, para reduzir o risco de infecções bacterianas quando outras opções para controlar a neutropenia são inapropriadas.

EFICÁCIA O uso de filgrastim em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica leva a reduções significativas na incidência, gravidade e duração da neutropenia e neutropenia febril. O tratamento com filgrastim reduz significativamente as durações de neutropenia febril, uso de antibióticos e hospitalização após a quimioterapia de indução para leucemia mielóide aguda ou terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea. A incidência de febre e infecções documentadas não foi reduzida em nenhum contexto. A duração de febre não foi reduzida em pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea. O uso de filgrastim, isoladamente ou após a quimioterapia, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas no sangue periférico. Estas PBPCs autólogas podem ser cultivadas e infundidas após a terapia citotóxica de alta dose, seja no lugar do transplante de medula óssea ou em adição a este. A infusão de PBPC acelera a recuperação hematopoiética, reduzindo a duração do risco de compli-

cações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas. Receptores de PBPCs alogênicas mobilizados com GRANULOKINE apresentaram uma recuperação hematopoiética significativamente mais rápida, causando uma redução significativa no tempo para recuperação plaquetária não estimulada em comparação ao transplante de medula óssea alogênico. 2 Um estudo retrospectivo europeu que avaliou o uso de G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos) após transplante alogênico de medula óssea em pacientes com leucemias agudas sugeriu um aumento no risco de Doença do Enxerto contra Hospedeiro (GvHD), mortalidade relacionada ao tratamento (TRM) e mortalidade quando G-CSF foi administrado. Em um estudo retrospectivo internacional separado em pacientes com leucemias mielóide aguda e crônica, nenhum efeito no risco de GvHD, TRM e mortalidade foi observado. Uma meta-análise dos estudos de transplante alogênico, incluindo resultados de nove estudos prospectivos randomizados, 8 estudos retrospectivos e 1 estudo controlado por caso, não detectou um efeito nos riscos de GvHD aguda, GvHD crônica ou mortalidade relacionada ao tratamento precoce.

IV - CONCLUSÃO:

✓ Os estudos disponíveis até o momento não possibilitam afirmar que o Rituximabe apresente perfil de eficácia clínica significativamente maior frente ao tratamento padrão do LES; assim também como esses mesmos estudos não permitem avaliar o perfil de segurança do Rituximabe, uma vez que na maioria dos estudos este agente foi utilizado como medicamento adicional ao tratamento padrão.

✓ Até o momento não há na literatura evidências científicas consistentes para afirmar superioridade de eficácia clínica significativa e segurança para o uso off-label do Rituximabe para o tratamento da nefrite lúpica refratária tanto nas GNP quanto para a GNM, incluindo os casos com insuficiência renal.

- ✓ A prescrição de medicação de alto custo para uso off-label requer observação minuciosa de critérios para casos rigorosamente selecionados.
- ✓ No caso em tela trata-se de paciente de 70 anos com progressão pulmonar da doença e necessidade da retirada de corticoide
- ✓ Apresenta evolução desfavorável da doença com complicações vasculares e neurológicas
- ✓ Granulokine não tem indicação de bula para LES, mas apresenta efeitos benéficos em pacientes com leucopenia pós quimioterapia citotóxica. No caso do LES forma-se anticorpos contra os glóbulos brancos vão causar diminuição de células brancas (leucopenia ou linfopenia).
- ✓ Não há indicação de bula do Granulokine para LES e mecanismo da causa da leucopenia é diferente do causado por quimioterapia citotóxica
- ✓ Anexo PCDT da CONITEC para LES
- ✓ Idealmente o caso deveria ser submetido a perícia médica

V - REFERÊNCIAS:

- 1) Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Rev. Bras. Reumatol. 2015;55, 1-21
- 2) Nota Técnica nº 166/2012 (atualizada em 04/12/2015), Ministério da Saúde, Consultoria Jurídica / Advocacia Geral da União
- 3) Parecer Técnico-Científico Rituximabe nº 03/2015, CCATES, UFMG
- 4) Nota Técnica nº 03/2012, NATS UFMG.
- 5) BULAS ANVISA

VI – DATA: 12/11/2024

NATJUS TJMG