

**NOTA TÉCNICA 3664****IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. David Pinter Cardoso**PROCESSO Nº.:**50081852220228130231**CÂMARA/VARA:** Vara da Fazenda Pública, Empresarial e de Registros Públicos**COMARCA:**Ribeirão das Neves**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****REQUERENTE:** PHSC**IDADE:** 21 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** Rituximabe**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** M317**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Vasculite Sistêmica**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 78236**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0003664**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Apresentar Parecer Técnico acerca da eficácia do medicamento Rituximabe 500mg/50ml, na dose de 2g (4 frascos intravenosos), de 6 em 6 meses, indicado para o tratamento de Vasculite Sistêmica, provável Vasculite ANCA/Poliangeite Microscópica.

**III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Em 1982 foi descrito o anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), presente em pacientes com glomerulonefrite e vasculite sistêmica. Inicialmente associado a uma arbovirose, posteriormente foi identificado como marcador sérico para a granulomatose de Wegener. O padrão citoplasmático (cANCA) na imunofluorescência indireta é um marcador do anticorpo dirigido à proteinase-3, protease presente nos grânulos azurófilos dos neutrófilos, e o padrão perinuclear (P-ANCA) é um marcador do anti-

corpo antimieloperoxidase, enzima presente nos lisossomos dos neutrófilos. O padrão citoplasmático relaciona-se com a granulomatose de Wegener, com especificidade de até 90%. O padrão perinuclear correlaciona-se a outras vasculites, como a poliangeíte microscópica. Os estudos iniciais mostraram sensibilidade e especificidade acima de 90% na doença em atividade.

O título do ANCA parece relacionar-se com a atividade de doença e deve ser acompanhado. Em um paciente em remissão, a presença de ANCA positivo sem outras manifestações deve ser interpretada como um sinal de alerta, e tal paciente deve ter uma monitorização cuidadosa.

Granulomatose com poliangiíte (GPA) e poliangeíte microscópica (MPA) são os principais subgrupos de anticorpo citoplasmático anti-neutrófilo (ANCA)-vasculite associada (AAV). Essas condições são caracterizadas por infiltração de leucócitos na paredes dos vasos, necrose fibrinoide, dano vascular e geralmente estão associados à presença de ANCA circulante. Antes da disponibilidade de tratamento eficaz, AAV tiveram uma mortalidade de 93% em 2 anos, principalmente devido a insuficiência renal e respiratória. Com a introdução de glicocorticóides e ciclofosfamida, que se tornou o tratamento estabelecido a doença na década de 1980, a sobrevida foi significativamente melhorada, induzindo remissão em 1 ano em aproximadamente 80% de pacientes. No entanto, a doença recorrente é comum com mais de 50% dos pacientes experimentando uma recaída dentro de 5 anos e a maioria sofre toxicidade relacionada ao tratamento. Os linfócitos B foram implicados na patogênese do AAV. Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o antígeno CD20 encontrado na superfície dos linfócitos B e resulta na depleção de células B. Rituximabe mostrou ser não inferior à ciclofosfamida para indução de remissão em AAV e superior à ciclofosfamida para o tratamento de recaídas doença. Rituximabe tornou-se uma terapia licenciada para indução de remissão de AAV em 2011. A dosagem repetida de rituxima-

be em intervalo fixo mostrou ser superior à azatioprina como estratégia de manutenção seguindo indução de remissão de ciclofosfamida em um ensaio de 117pacientes com diagnóstico predominantemente recente de AAV. RITAZAREM foi um ensaio internacional, randomizado e controlado projetado para avaliar se o rituximabe é superior à azatioprina para a manutenção da remissão após a indução de remissão com rituximabe e glicocorticoides em pacientes com AAV recorrente. Neste ensaio, doses repetidas de rituximabe em intervalo fixo foram comparadas com azatioprina diária para manutenção de remissão. Uma vez que todos os pacientes receberam rituximabe para indução de remissão no estudo RITAZAREM, este é o maior relato de coorte prospectiva de pacientes com recidiva de AAV para receber tratamento com rituximabe para indução da remissão. Este primeiro relatório descreve a eficácia e segurança de rituximabe com qualquer glicocorticoides de dose mais alta ou mais baixa para indução da remissão em uma grande coorte prospectiva de pacientes com AAV recidivante.

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que ataca as células B CD20, resultando em sua significativa depleção. Foi originalmente desenvolvido para tratar indivíduos com linfoma não-Hodgkin de células B, mas também mostrou benefícios significativos em crianças e adultos com uma variedade de distúrbios renais, incluindo vasculite, nefrite lúpica e Síndrome Nefrótica. Em metanálise publicada em 2016, na Cochrane Library, que buscou avaliar os benefícios e malefícios de diferentes intervenções usadas em crianças com síndrome nefrótica idiopática resistente aos corticóides, Hodson e colaboradores concluíram que, até aquele momento, os ensaios clínicos randomizados demonstraram que os inibidores da calcineurina (Ciclosporina) aumentam a probabilidade de remissão completa ou parcial em comparação com placebo/ausência de tratamento ou ciclofosfamida. Para outros regimes avaliados, permanece incerto se as intervenções alteram os resultados porque a certeza da evidência é baixa. Em revisão sistemática, publicada em 2018, Jellouli e colaboradores concluí-

ram que o Rituximabe exibiu um perfil satisfatório em relação à eficácia e segurança, indicando que esse agente é uma terapia promissora para a síndrome nefrótica resistente a corticosteróides e deve ser mais investigado por ensaios clínicos randomizados. Em Ensaio Clínico Randomizado, publicado em 2018, Basu e colaboradores compararam a eficácia do rituximabe e tacrolimus na manutenção da sobrevivência livre de recidiva entre crianças com Síndrome Nefrótica Dependente de Corticosteróides. Os autores do estudo concluíram que o rituximabe parece ser mais efetivo que o tacrolimus na manutenção da remissão da doença e na minimização da exposição ao corticosteróide, e que, devido à sua boa tolerabilidade e à falta de efeitos nefrotóxicos, pode ser considerado como terapia de primeira linha para preservação de corticosteróides. Pacientes que não respondem ao tratamento com inibidores de calcineurina ou outras drogas imunossupressoras podem apresentar declínio da função renal e estão em risco de insuficiência renal terminal. Aproximadamente um terço daqueles que se submetem ao transplante renal apresentam glomeruloesclerose segmentar e focal recorrente no aloenxerto e freqüentemente respondem ao tratamento combinado com troca de plasma, rituximabe e imunossupressão intensificada

#### **IV – CONCLUSÕES:**

- ✓ Rituximabe está bem indicado como um agente de indução de remissão em vasculite associados a ANCA
- ✓ Rituximabe associado a glicocorticoide é uma estratégia de tratamento de vasculite com presença de ANCA
- ✓ Trata-se de doença de baixa prevalência e o curso clínico variável que dificultam a condução de ensaios clínicos randomizados (ECR) para seleção da melhor terapêutica

- ✓ A medicação encontra-se disponível no SUS mas não para uso na vasculite sistêmica

## **V – REFERÊNCIAS:**

- ✓ Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani RA, Makino H, McAlear CA, Monach P, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Pearce F, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Weisman MH, Wroe C, Merkel PA, Jayne D; RITAZAREM coinvestigators; RITAZAREM co-investigators. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Sep;79(9):1243-1249. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216863. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32581088; PMCID: PMC7456549.
- ✓ Souza AWS, Calich AL, Mariz HA, Ochtrop MLG, Bacchiega ABS, Ferreira GA, Rêgo J, Perez MO, Pereira RMR, Bernardo WM, Levy RA. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57 Suppl 2:484-496. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2017.06.003. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28754431.

## **VI – DATA: 25/04 /2023**

