

**Data: 11/07/2016**

**NT – 27/2016**

**Solicitante: Gabinete Desembargador Alexandre Quintino Santiago**

**11ª Câmara Cível**

**Processo: 1.0000.16.037769-3/001**

**Réu: UNIMED BELO HORIZONTE COOPERATIVA DE TRABALHO MEDICO**

**Autora: B.V.A.C.M.**

**TEMA: Rituximabe em Neuromielite óptica**

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

## Sumário

1.Demanda .....	2
2.Contexto .....	2
3.Pergunta estruturada .....	3
4.Descrição da tecnologia solicitada .....	4
5. Revisão da literatura.....	5
6. Disponibilidade na ANS/SUS.....	6
7. Recomendação .....	6
Referências .....	8

## 1. Demanda

Prezado, bom dia.

Gostaria de solicitar nota técnica a respeito da eficácia do medicamento RITUXIMABE (Mabthera) 500 mg/50ml) para o tratamento de paciente diagnosticada com NEUROMIELITE ÓPTICA (CID G36.0).

Diante do desconhecimento sobre a real necessidade do tratamento com a a medicação em questão ou se a mesma pode ser considerada um tratamento experimental, solicita-se esclarecimento sobre o caso.

Segundo Relatório Médico, “A paciente em questão é acompanhada ambulatorialmente no serviço de Neurologia do CIEM-UFMG com diagnóstico de neuromielite óptica (CID G36) em junho de 2014.

A paciente apresentou múltiplas recorrências de mielite, com paraparesia importante, incontinência urinária e alteração de sensibilidade. O EDSS atual é 6.0.

Fez uso de Azatioprina e Micofenolato Mofetil, com falha terapêutica, apresentando surtos de mielite com incapacidade mantida.

Imagens de ressonância magnética mostram piora evolutiva das lesões. Solicitamos a dispensação de Rituximabe 500mg/50ml, 8 frascos a serem realizados: 4 frascos no primeiro mês, 2 frascos no sexto mês e 2 frascos no décimo segundo mês.

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal inibidor do antígeno CD20, com atuação nos linfócitos B, responsáveis pela piora da Neuromielite óptica. O não tratamento apresenta risco de novos sintomas e incapacidade definitiva.”

## 2.Contexto<sup>1</sup>

A neuromielite óptica (NMO) é considerada uma doença desmielinizante, acometendo predominantemente o nervo óptico e a medula espinhal. Nos últimos anos, a NMO deixou de ser considerada um subtipo de esclerose múltipla (EM) para ser diagnosticada como uma doença própria, com curso clínico diferenciado, de prognóstico e tratamento diferenciados em relação à EM. A descoberta do acometimento dos canais de água do sistema nervoso central (aquaporina) por um autoanticorpo, o anti-AQP4, foi fundamental para que a doença fosse vista de forma diferenciada. O ataque propiciado pelos complexos autoimunes às regiões com canal de água, principalmente próximos às regiões ventriculares, nos nervos ópticos e ao redor do canal central da medula, levando à necrose desta região, e ao desenvolvimento de lesões mais graves e de mais difícil recuperação que as lesões da EM.

O envolvimento cerebral tem sido cada vez mais estudado na NMO. Os primeiros critérios diagnósticos de NMO exigiam obrigatoriamente que a ressonância magnética (RM) de crânio fosse normal. Atualmente, os critérios diagnósticos incluem a presença de lesões na RM de crânio que não preenchem os critérios de imagem para EM.

A base do tratamento é imunossupressão sistêmica com agentes inclui azatioprina , micofenolato mofetil , rituximabe, metotrexato , mitoxantrona e glucocorticóides orais. O regime medicamentoso otimizado e duração do tratamento estão ainda a ser determinados. <sup>2</sup>

## 3.Pergunta estruturada

**Paciente:** paciente portadora de neuromielite óptica

**Intervenção:** rituximabe

**Comparação:** outros imunossupressores

**Desfecho:** diminuição das recidivas, prevenção de incapacidade, sobrevida global

#### 4. Descrição da tecnologia solicitada<sup>3</sup>

Princípio ativo: Rituximabe

Nome comercial: MABTHERA®

Fabricante: Roche

Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo / humano) que se liga especificamente ao receptor transmembrana CD20, que se expressa em linfócitos do tipo B. Após ligação com o anticorpo, iniciam-se reações imunológicas que mediarão a destruição dessas células. Possíveis mecanismos para a lise celular são: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos e indução de apoptose (autodestruição celular).

#### INDICAÇÕES

- Linfoma não Hodgkin: pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia; pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP; pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo não tratados previamente, em combinação com quimioterapia; pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.
- Artrite reumatoide: em combinação com metotrexato está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF).
- Leucemia linfóide crônica: em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída /refratária ao tratamento.
- Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM): em combinação com glicocorticoides.

## 5. Revisão da literatura

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
<i>uptodate</i>	"neuromyelitis optica"	2	2
Dynamed	"neuromyelitis optica" AND rituximab		
PubMed	((("neuromyelitis optica"[MeSH Terms] OR ("neuromyelitis"[All Fields] AND "optica"[All Fields]) OR "neuromyelitis optica"[All Fields]) AND ("rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]	110	<b>4</b>
<i>National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido (NICE)</i>	"neuromyelitis optica"	0	0
<i>Conitec</i>	"neuromyelitis optica"	0	0

Cree e col. publicaram um pequeno estudo aberto que incluiu apenas oito pacientes com NMO tratados com rituximabe. Seis pacientes ficaram livres de recidiva e sete obtiveram melhora significativa. Apenas um paciente que não usou a segunda dose na época adequada apresentou novo surto, mostrando que a resposta ao rituximabe dependeu de doses repetidas do medicamento.<sup>4</sup>

Um estudo incluiu três pacientes japoneses e observou redução das recidivas, mas não houve melhora na escala de incapacidades, indicando que apesar da resposta anti-inflamatória, as lesões provavelmente eram definitivas<sup>5</sup>.

Um estudo analisou retrospectivamente 25 casos nos Estados Unidos e Europa com melhora das recidivas e das incapacidades, embora dois pacientes tenham falecido durante o acompanhamento médio de 19 meses, um por infecção e um por recidiva cerebral.<sup>6</sup>

Em 2011 um estudo aberto publicou os resultados do uso do rituximabe em 30 pacientes, e observaram diminuição das recidivas em 70% dos pacientes com melhora ou estabilização das incapacidades em 24 meses de acompanhamento. Um paciente não respondeu ao tratamento e dois pacientes apresentaram recidivas relacionadas ao atraso do tratamento.

Mealy e colaboradores publicaram avaliação retrospectiva de 90 pacientes com NMO submetidos a diversos tratamentos, 30 dos quais usaram rituximabe. Houve resposta em 63% dos casos, semelhante à resposta obtida com micofenolato.<sup>7</sup>

Como podemos observar nos estudos acima, são todos de baixa força de evidência científica. Ainda não foram publicados estudos de boa qualidade metodológica comparando o emprego do rituximabe com outros medicamentos em NMO, embora haja boa resposta com rituximabe em pequeno número de pacientes.

São necessários ensaios clínicos multicêntricos randomizados para informar qual o papel do rituximabe, na prática clínica, como terapia para NMO.

## **6. Disponibilidade na ANS/SUS**

A DUT da ANS libera rituximabe para artrite reumatóide e linfoma não Hodgkin. Não há liberação para neuromielite óptica.

Na CONITEC não há parecer para rituximabe em neuromielite óptica.

## **7. Considerações**

A indicação clínica para o uso de rituximabe está baseada em estudos de baixa qualidade metodológica (o que pode, em parte, ser explicado pela raridade da doença), mas principalmente, não há comparação, entre as terapias utilizadas.

Pela descrição das séries de casos, as terapias (todas as incluídas nessa revisão) parecem ter perfil de eficácia e segurança semelhantes. Nesse caso, seria legítimo e eticamente aceitável que se utilizasse as terapias de menor custo e se reservasse as de maior custo para falha terapêutica do tratamento anterior.

O rituximabe não tem indicação de bula para uso na neuromielite óptica. Da mesma forma, não há indicação específica em bula para uso nessa doença, de qualquer dos medicamentos aqui citados.

Do ponto de vista da evidência científica, não há estudos de boa qualidade que permitam confirmar a eficácia do rituximabe no tratamento da neuromielite óptica. São necessários ensaios clínicos multicêntricos randomizados para informar qual o papel do rituximabe, na prática clínica, como terapia para NMO.

## 8. Recomendação

- Considerando o relatório do médico assistente com informações que permitem classificar o caso como de doença grave, resistente a algumas linhas terapêuticas;
- Considerando a dificuldade de comparação dos resultados das diversas terapias existentes,
- Considerando a falta de consenso na literatura sobre a melhor abordagem terapêutica
- Considerando o elevado custo do rituximabe em relação a alternativas que podem ser igualmente eficazes e bem toleradas

**O NATS recomenda que sejam esgotadas alternativas sugeridas na literatura e que a liberação do rituximabe seja reservada para falha das linhas previstas nas recomendações de especialistas.**

## Referências

1. Gasparetto EL LF. Avanços em neuromielite óptica. *Radiol Bras*. 2012;45(6):IX. <http://www.scielo.br/pdf/rb/v45n6/03.pdf>.
2. Osborne B BL. Optic neuritis: Prognosis and treatment. *UpToDate*. 2016. [https://www.uptodate.com/contents/optic-neuritis-prognosis-and-treatment?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/optic-neuritis-prognosis-and-treatment?source=see_link).
3. ANVISA. MabThera (rituximabe). [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10911982013&pIdAnexo=1918479](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10911982013&pIdAnexo=1918479). Published 2013. Accessed July 11, 2016.
4. Cree BAC, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64(7):1270-1272. doi:10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5.
5. Imamura H, Tanaka M, Kitagawa N, et al. Trial of rituximab in three patients with neuromyelitis optica. *Rinsho Shinkeigaku*. 2009;49(8):457-462. doi:10.5692/clinicalneuro.49.457.
6. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, Wingerchuk DM, Boggild M, Constantinescu CS, Miller A, De Angelis T, Matiello M CB. Treatment of Neuromyelitis Optica With Rituximab. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1443. doi:10.1001/archneur.65.11.noc80069.
7. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of Relapse and Treatment Failure Rates Among Patients With Neuromyelitis Optica. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):324. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5699.



**Anexo 1 – Pirâmide das evidências**



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al