



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Paciente:

Idade: 76 anos (13/02/1949)

Diagnóstico: CID10 G61.8 - Outras polineuropatias inflamatórias. Neuropatia Desmielinizante Crônica associada ao Anticorpo Anti-MAG.

Prescrição: Rituximabe

Histórico: Conforme laudo médico fundamentado constante dos autos, foram descritos o tratamento já realizado e a refratariedade às terapias (imunoglobulina e corticoides) previamente empregadas, com indicação do Rituximabe como estratégia terapêutica para o caso.

1. RITUXIMABE

1.1 Indicação em bula (1)

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 Reumatóide: Rituximabe 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: Rituximabe 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): Rituximabe em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento de pacientes adultos com as seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM). Rituximabe em combinação com glicocorticoides é indicado para a indução da remissão em pacientes pediátricos com

granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (PAM) ativas e graves.

Pênfigo vulgar: Rituximabe está indicado para o tratamento de pacientes com pênfigo vulgar (PV) moderado a grave.

1.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)

O Rituximabe consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2024, com oferta no SUS em indicações específicas e por fluxos distintos, conforme a linha de cuidado (2).

Assistência Oncológica: No âmbito da assistência oncológica, o Rituximabe é fornecido pelo Ministério da Saúde para o tratamento de Linfoma Folicular e Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular (Portaria Conjunta nº 1051, de 10 de outubro de 2014) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B (Portaria Conjunta nº 956, de 26 de setembro de 2014). Nesses cenários, o acesso ocorre pela rede habilitada de oncologia.

Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF): O Rituximabe está padronizado pelo Ministério da Saúde, por meio do CEAF, para Artrite Reumatoide, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reumatoide (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 33, de 23 de janeiro de 2026).

Também está padronizado para remissão da Vasculite Associada aos Anticorpos anti citoplasma de neutrófilos, conforme o PCDT correspondente (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 05, de junho de 2025). O fornecimento no CEAF depende do cumprimento dos critérios de inclusão e demais parâmetros definidos no PCDT aplicável, no fluxo administrativo regular.

O Rituximabe já foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) em diferentes indicações, com decisões favoráveis e não favoráveis. Após consulta ao painel da Conitec sobre tecnologias demandadas (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>), verifica-se ausência de demanda de incorporação para a indicação do caso concreto.

Até a data da consulta (04/03/2026) ao painel de Tecnologias Demandadas da Conitec, não se identificou demanda de incorporação nem processo de avaliação instaurado para o uso de Rituximabe na neuropatia anti-MAG do caso concreto, enquadrando-se a situação de ausência de pedido de incorporação, prevista no requisito 2 do Tema 6.

Para a Neuropatia Desmielinizante Crônica associada a anticorpo anti MAG (CID10 G61.8), não há PCDT aplicável, e a indicação proposta de Rituximabe não se enquadra nas indicações em que o medicamento está padronizado no SUS. Assim, para fins do Tema 1234, o uso solicitado configura uso fora de PCDT, caracterizando



tecnologia não incorporada para a indicação do caso concreto. Ademais, não se identificou alternativa terapêutica incorporada nas listas do SUS ou em PCDT para essa finalidade, e o paciente já apresentou refratariedade a imunoglobulina e corticosteroides, conforme histórico clínico informado.

1.3 Evidência Científica

Latov et al. realizaram revisão da literatura sobre a neuropatia anti-MAG, descrevendo-a como polineuropatia desmielinizante distal associada a gamopatia monoclonal IgM e títulos elevados de anticorpos anti-MAG, podendo permanecer estável por anos antes de evoluir para fase progressiva com incapacidade ao longo do tempo. Há evidências de patogenicidade do anticorpo, com descrição de depósitos de IgM e complemento na mielina periférica e reprodução experimental de desmielinização. Nesse contexto, os autores descrevem que a estratégia terapêutica visa reduzir a concentração do autoanticorpo por terapias direcionadas a células B, incluindo Rituximabe, e o apontam como opção preferida em relação a quimioterápicos, considerando a necessidade de tratamento crônico e as toxicidades cumulativas destes (3).

A neuropatia periférica anti-MAG é uma variedade autoimune rara de neuropatia periférica em que a resposta imune afeta células relacionadas à manutenção do sistema nervoso periférico, com repercussões sensitivas e motoras. A condição é descrita como doença ultra rara, com estimativas de prevalência em torno de 1 em 100.000 pessoas, representando talvez 5% dos distúrbios semelhantes à *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* (CIDP) ou Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PCID). A infusão de Imunoglobulina intravenosa (IVIg) pode ajudar um pequeno grupo na fase inicial, mas não é necessariamente eficaz na neuropatia anti-MAG. Esteroides e plasmáfereze não são recomendados, com terapias imunobiológicas, em geral, reservadas para fase progressiva ou quando há dificuldade em atividades diárias. O Rituximabe é um medicamento imunobiológico, especificamente, um anticorpo monoclonal quimérico, que se liga antígeno CD20 (presente em linfócitos B), promovendo a depleção dessas células, interrompendo a produção de anticorpos anti MAG (4,5,6).

A Neuropatia Distal Associada a Paraproteína IgM e Anticorpos anti-MAG é considerada fora do escopo da PCID e os pacientes, em geral, não respondem a imunoglobulina intravenosa, corticosteroides e plasmáfereze (terapias padrão para PCID). enquanto o Rituximabe é destacado como uma das intervenções mais promissoras ao remover linfócitos B e interromper a produção de anticorpos patogênicos na fonte. O uso dessa terapia é preconizado especialmente para casos em fase progressiva ou com prejuízo nas atividades de vida diária, enquadrando-se na necessidade clínica do paciente (7,8).

Na revisão sistemática Cochrane de Lunn e Nobile Orazio (2016), foram incluídos

oito ensaios (236 participantes) que avaliaram diferentes imunoterapias para neuropatia periférica associada à paraproteína IgM anti-MAG, incluindo dois ensaios com Rituximabe, com meta análise indicando maior proporção de melhora em escalas de incapacidade, com melhora na pontuação por incapacidade *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* (INCAT) entre 8 e 12 meses e maior proporção de melhora na impressão global de mudança, embora os autores ressaltem baixa qualidade dos dados e limitação metodológica relevante em um dos ensaios, além de relatarem poucos eventos adversos do Rituximabe, em sua maioria menores. Os autores apontam limitações na certeza da evidência, em grande parte relacionadas ao tamanho amostral e ao desenho dos estudos disponíveis; ainda assim, os ensaios analisados sugerem benefício do Rituximabe em medidas de incapacidade e percepção global de melhora, aspecto especialmente relevante em cenário refratário às terapias de primeira linha (9).

Renaud et al. (2003) conduziram um estudo prospectivo, aberto, de fase II, com nove pacientes com polineuropatia associada a IgM anti-MAG, grave e com histórico de refratariedade a imunomoduladores em grande parte da coorte, tratados com Rituximabe em quatro infusões semanais e acompanhados por 12 meses; após o tratamento, observou-se depleção de células B periféricas abaixo do limite de detecção até cerca do mês 9, redução de IgM entre 35% e 82%, com uma redução média de 58% e redução dos títulos anti-MAG de pelo menos 52% em oito de nove pacientes, com melhora no escore de incapacidade neurológica em seis, estabilidade em dois e piora em um, além de melhora de pelo menos 10% na velocidade de condução motora do nervo ulnar em sete pacientes, com boa tolerabilidade e ausência de eventos adversos graves, havendo apenas reações infusionais transitórias e um caso de leucopenia reversível associado a infecção por herpes simples (10).

No ECR RIMAG (randomizado, duplo cego, placebo), o Rituximabe não diferiu do placebo no desfecho primário pré-especificado, a mudança média do INCAT sensory score em 12 meses na análise por intenção de tratar; ainda assim, na análise por protocolo observaram-se sinais de benefício em desfechos clínicos secundários, com melhora de pelo menos 2 pontos na escala de incapacidade INCAT em 20% versus 0% e maior proporção de autoavaliação de melhora, além de alterações compatíveis com seu mecanismo de ação em marcadores biológicos, devendo-se interpretar esses achados com cautela, inclusive pelo maior número de desistências no grupo Rituximabe (11).

Em ECR, duplo cego, controlado por placebo, Dalakas et al. (2009) avaliaram Rituximabe em quatro infusões semanais em 26 pacientes com neuropatia associada a IgM anti-MAG, condição de curso crônico e progressivo, semelhante ao quadro clínico do caso concreto; no mês 8, a análise por intenção de tratar mostrou melhora de pelo menos 1 ponto no INCAT *leg disability score* em 4 de 13 pacientes tratados versus 0 de 13 no placebo, com melhora funcional no tempo de marcha de 10 metros a favor do rituximabe e reduções concomitantes de IgM e títulos anti-MAG, achados compatíveis



com a estratégia terapêutica de redução do autoanticorpo patogênico, aspecto relevante quando há falha de terapias usuais como imunoglobulina e corticoides (12).

2. CONCLUSÃO

À luz dos elementos apresentados, a solicitação de Rituximabe para Neuropatia Desmielinizante Crônica associada a anticorpo anti-MAG (CID10 G61.8) corresponde a indicação sem PCDT aplicável e fora das indicações padronizadas no SUS para esse medicamento, caracterizando, para fins do Tema 1234, tecnologia não incorporada para a indicação do caso concreto. Conforme informado nos autos, laudo médico fundamentado descreve o tratamento já realizado e a refratariedade a imunoglobulina e corticosteroides, com indicação do Rituximabe como estratégia terapêutica para o caso.

Do ponto de vista da medicina baseada em evidências, a fundamentação de maior nível apresentada inclui revisão sistemática e ensaios clínicos randomizados que, embora com limitações metodológicas e resultados heterogêneos, sugerem possível benefício em medidas de incapacidade e em desfechos funcionais em parte dos pacientes, além de achados biológicos compatíveis com o mecanismo de ação. Como se trata de condição rara, o caso se insere no escopo da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, instituída pela Portaria GM/MS nº 199/2014, como marco de organização da atenção integral no SUS (13).

REFERÊNCIAS

- [1] BIO-MANGUINHOS. **Bio-Manguinhos Rituximabe (rituximabe): solução para diluição para infusão 100 mg/10 mL e 500 mg/50 mL**. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2025.
- [2] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome>>. Acesso em: 14 maio. 2025.
- [3] LATOV, N. et al. Anti-MAG neuropathy: historical aspects, clinical-pathological correlations, and considerations for future therapeutical trials. **Arquivos de Neuro Psiquiatria**, v. 82, n. 06, p. 001–007, jun. 2024.
- [4] THE FOUNDATION FOR PERIPHERAL NEUROPATHY. **Anti-MAG**. Disponível em: <<https://www.foundationforpn.org/causes/anti-mag/>>. Acesso em: 4 mar. 2026.
- [5] STECK, A. J. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. **Journal of Neuroimmunology**, v. 361, p. 577725, dez. 2021.
- [6] THE FOUNDATION FOR PERIPHERAL NEUROPATHY. **Anti-MAG**. Disponível

em: <<https://www.foundationforpn.org/causes/anti-mag/>>. Acesso em: 3 mar. 2026.

[7] GBS/CIDP FOUNDATION INTERNATIONAL. **Anti-MAG Peripheral Neuropathy**. Disponível em: <<https://www.gbs-cidp.org/anti-mag/>>. Acesso em: 3 mar. 2026.

[8] VAN DEN BERGH, P. Y. K. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 26, n. 3, p. 242–268, set. 2021.

[9] LUNN, M. P.; NOBILE-ORAZIO, E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 10, 4 out. 2016.

[10]RENAUD, S. et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. **Muscle & Nerve**, v. 27, n. 5, p. 611–615, maio 2003.

[11]LÉGER, J.-M. et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. **Neurology**, v. 80, n. 24, p. 2217–2225, 11 jun. 2013.

[12]DALAKAS, M. C. et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. **Annals of Neurology**, v. 65, n. 3, p. 286–293, mar. 2009.

[13]BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. **Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS**, 2014.

Rio de Janeiro, 04/03/2026.