Nota Técnica 82126

Data de conclusão: 27/06/2022 16:37:04

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Cruz do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul

Tecnologia 82126

CID: G70 - Miastenia gravis e outros transtornos neuromusculares

Diagnóstico: Miastenia gravis

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e eletroneuromiografia

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RITUXIMABE

Via de administração: IV

Posologia: rituximabe 500 mg/50ml 8 frascos. Administrar 600 mg 1 vez por semana por 4 semanas, seguido de 600 mg 1 vez por mês por 2 meses.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: os tratamentos disponíveis no SUS, conforme PCDT vigente de 2015, são prednisona, azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RITUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RITUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O rituximabe é um anticorpo monoclonal de origem humana/murina que se liga de maneira específica ao antígeno CD20 expresso pelas células malignas do linfoma, assim como dos linfócitos B saudáveis (4). Entre os efeitos adversos que podemos observar com o seu estão as reações infusionais, citopenias (especialmente neutropenia) e hipogamaglobulinemia.
Em estudo randomizado de fase II multicêntrico, avaliou-se o uso de rituximabe na dose de 375 mg/m² por 4 doses entre pacientes adultos com MG que estivessem recebendo dose de 15 mg ou mais de prednisona por dia (5). Neste estudo, o desfecho primário era o uma redução de 75% da dose de corticoides associado a uma não-piora do quadro neurológico do paciente (piora foi definida como um aumento de 2 pontos ou mais no escore MGS). Cinquenta e dois pacientes foram randomizados, o desfecho primário foi semelhante entre os grupos: 60% dos pacientes no grupo intervenção e 56% dos pacientes no grupo controle (OR 1,14; IC90% uni-caudal 0-2,4). A partir do resultado neutro deste estudo, os autores consideraram improvável que rituximabe seria capaz de produzir uma diferença no desfecho principal de pelo menos 30%, de maneira que foi considerado fútil a realização de um estudo de fase III (5).
Uma grande parte da evidência médica acerca do uso de rituximabe no tratamento da MG é originária de estudos observacionais e séries de casos. Em um destes estudos, com 17 pacientes com MG refratária a imunossupressores (6), 16 apresentaram uma 'melhora' (definida como mudança de status na escala Myasthenia Gravis Foundation of America - MGFA - com redução em pelo menos 1 classe). Dez destes pacientes necessitaram de reinfusões de rituximabe e a redução da dose de corticoides foi de 30,5 mg/dia em média para 17,5 mg/dia por paciente.
Em estudo de coorte retrospectiva, 25 pacientes com MG tratados com diferentes esquemas de rituximabe ('4+2', '1+1' e '4'), estes pacientes foram tratados previamente com pelo menos 1 linha de terapias ativas (7). Todos os pacientes apresentaram alguma melhora (pelo menos uma classe no escore MGFA) com uso de rituximabe e conseguiram reduzir ou suspender o uso de corticoides. Recaídas da MG ocorreram em 9/25 pacientes ao longo de um seguimento de 5 anos (7). Este estudo apresenta um elevado risco de vieses sistemáticos intrínsecos a sua natureza observacional e retrospectiva.
Outro estudo retrospectivo e observacional avaliou um número maior de participantes (n=77) que foram avaliados por um painel de 'experts' cegados para os tratamentos que eles receberam (8). Os pacientes com dados suficientes disponíveis eram incluídos para análise retrospectiva de prontuário. Após revisão de 55 prontuários, 24 pacientes receberam rituximabe além de outras terapias, enquanto que 31 pacientes receberam outras terapias. Cinquenta e oito por cento dos pacientes que receberam rituximabe apresentaram uma melhora (escore MGTSI 2 ou melhor) ao final do seguimento versus 16% dos pacientes no grupo controle (P=0,002). Avaliação da última visita médica demonstrou que 29% dos pacientes estavam utilizando corticoides entre os pacientes que usaram rituximabe, 74% dos pacientes no grupo de pacientes que não recebeu rituximabe ainda usavam corticoides (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto para o controle de sintomas relacionados à miastenia e para redução da dose de corticoides.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Resta incerto frente a evidência médica disponível o benefício da medicação pleiteada para o tratamento da condição da parte, uma vez que o estudo acerca do uso da medicação para redução do uso da dose de corticoides teve resultado neutro e os estudos que avaliaram o controle de sintomas carecem de rigor metodológico. Adicionalmente, não foram esgotadas alternativas pertinentes no SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Clinical manifestations of myasthenia gravis - UpToDate [Internet]. [citado 15 de março de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-myasthenia-gravis?search=miastenia%20gravis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1
2. pcdt_miastenia-gravis_2015.pdf [Internet]. [citado 15 de março de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/pcdt_miastenia-gravis_2015.pdf
3. Diagnosis of myasthenia gravis - UpToDate [Internet]. [citado 16 de março de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis?search=miastenia%20gravis&topicRef=5170&source=see_link
4. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result
5. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. Neurology. 2 de dezembro de 2021;10.1212/WNL.0000000000013121.
6. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. Neurology. 17 de janeiro de 2012;78(3):189–93.
7. Cortés-Vicente E, Rojas-Garcia R, Díaz-Manera J, Querol L, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, et al. The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. Ann Clin Transl Neurol. junho de 2018;5(6):710–6.
8. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review.

Neurology. 5 de setembro de 2017;89(10):1069–77.
9. Rituximab-biosimilar-for-the-treatment-of-myasthenia-gravis-adults-v2.pdf [Internet]. [citado 16 de março de 2022]. Disponível em: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/04/Rituximab-biosimilar-for-the-treatment-of-myasthenia-gravis-adults-v2.pdf
10. Young C, McGill SC. Rituximab for the Treatment of Myasthenia Gravis: A 2021 Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 [citado 16 de março de 2022]. (CADTH Health Technology Review). Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571915/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme anamnese médica preenchida em Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (Evento 1, LAUDO7, Página 1) a parte autora é portadora de Miastenia Gravis. Apresenta acometimento bulbar caracterizado por disfonia e disfagia já há 3 anos. Como tratamentos prévios fez uso de prednisona, piridostigmina e azatioprina. Também é referida história de uma crise miastênica prévia e presença do anticorpo anti-Musk. A parte autora pleiteia tratamento baseado em rituximabe para sua condição de saúde.
A miastenia gravis (MG) é uma doença da junção neuromuscular (JNM) de natureza imune. Anticorpos dirigem um ataque a proteínas da porção pós sináptica da JNM. Trata-se de uma doença incomum com incidência estimada de 7 a 23 casos a cada 1.000.000 habitantes ao ano, geralmente acontece entre a segunda e a terceira década de vida entre mulheres e a partir da oitava década de vida em homens (1). A história clínica da MG é marcada por fraqueza muscular flutuante, que piora com o uso repetido de um determinado grupo muscular, geralmente apresenta acometimento ocular caracterizado por ptose palpebral, diploplia e borramento visual (1,2), alguns pacientes apresentam acometimento bulbar com disartria, disfagia e dificuldade em mastigar e uma minoria dos casos apresenta fraqueza de extremidades. Em 2 a 3 anos das manifestações iniciais ocorre progressão e apresentam MG “generalizada”, ou seja, não acometendo apenas músculos oculares mas de diversos grupos motores (1). O diagnóstico é estabelecido pela detecção de autoanticorpos (anti AChR, MuSK e LRP4) e caracterização eletroneuromiográfica (com redução da amplitude potenciais de ação motor a estimulação repetitiva de um nervo) (3).
O tratamento da MG é feito com piridostigmina, anticolinesterásico, que aumenta a quantidade do neurotransmissor acetilcolina na JMN e alivia sintomas. Quando há pobre resposta a esta medicação são indicados imunossupressores como a prednisona (em primeira linha) e a azatioprina, a ciclosporina e a ciclofosfamida (como poupadores de corticoides) (2). A ‘crise miastênica’ é uma urgência médica com acometimento dos músculos respiratórios que requer terapia imediata e suporte intensivo. Os tratamentos que apresentam resposta mais rápida são a plasmaferese terapêutica e a Imunoglobulina humana endovenosa (1,2).