



NOTA TÉCNICA NÚMERO 201 (complementar a NT 155)

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emílio de Medeiros Viana

Comarca de Fortaleza, 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0189822-70.2017.8.06.0001

Data: 25/12/18

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	2
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	4
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	4
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	4
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	5
8. Custo do tratamento -----	5
9. Conclusão -----	6
10. Respostas às perguntas formuladas -----	6
11. Respostas às novas perguntas formuladas -----	7
12. Referências -----	10

NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de paciente do sexo feminino, 49 anos, com diagnóstico de polimiosite (CID 10: M33.2) associada a síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar. A paciente é acompanhada em serviço especializado no SUS. Segundo atestado médico e outros documentos acostados aos autos, o quadro é refratário ao tratamento com corticosteroide e azatioprina. Ainda segundo os autos, a paciente já fez uso da medicação demandada nesta ação (Rituximab) e obteve melhora, razão pela qual vem solicitar o tratamento com o mesmo com o objetivo de impedir o agravamento da doença.

2) Tema

Tratamento de polimiosite associada a síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar com o medicamento Rituximab.

3) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

3.1 Sobre a doença

A polimiosite é uma doença sistêmica de causa desconhecida cuja principal manifestação é fraqueza muscular. A doença pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária, mas o pico de incidência é na quinta e sexta décadas de vida. Mulheres são mais frequentemente afetadas que homens (2:1). Um subgrupo de pacientes com polimiosite desenvolve a síndrome anti-sintetase, condição em que, além de dano muscular, também se observa a presença de artrite, febre, fenômeno de Raynaud, doença pulmonar intersticial, entre outras. Alguns exames laboratoriais se alteram na polimiosite, em especial elevação de enzimas musculares como CPK e aldolase. O anticorpo anti-J-1 é detectado com frequência em pacientes polimiosite, em especial entre os que também apresentam síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar.

3.2 Sobre o tratamento da polimiosite

A maioria dos pacientes com polimiosite melhora e alcança o controle da doença com tratamento a base de corticosteroides. Uso prolongado de corticosteroides é frequentemente necessário para o controle da doença e a mesma pode apresentar recidiva com a suspensão deste tratamento. Em pacientes refratários ou intolerantes ao tratamento com corticosteroides, terapia com metotrexato ou azatioprina pode ser benéfica.

3.3 Sobre o medicamento Rituximab

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (combinação da região variável do anticorpo de camundongo com a região constante do anticorpo humano) que se liga especificamente à proteína de superfície celular CD20+, tendo sua ação pela depleção seletiva das células B CD20+ periféricas. Rituximab está aprovada em bula para tratamento das seguintes condições: linfoma não Hodgkin, artrite reumatoide, leucemia linfóide crônica, granulomatose de Wegener e poliangiite microscópica. Rituximab é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à droga e a qualquer um dos seus excipientes ou a proteínas murinas. Reação anafilática e outras reações de hipersensibilidade foram relatadas após a administração intravenosa de proteínas aos pacientes. Infecções oportunistas, em especial tuberculose e outras micobacterioses, podem ocorrer em pacientes em tratamento com rituximab.

3.4 Sobre o Rituximab para tratamento da polimiosite

Estudos do tipo ensaio clínico randomizado placebo-controlado avaliando eficácia e segurança de rituximab no tratamento de polimiosite associada a síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar são praticamente inexistentes. O que há na literatura são relatos de casos, séries de casos e pequenos estudos não controlados. Em alguns destes estudos foi demonstrado benefício do rituximab nesta patologia. Em outros não. Portanto, não é possível fazer recomendações definitivas do uso de rituximab para tratamento de pacientes com polimiosite refratária.

4) Sobre o registro pela ANVISA

O medicamento rituximabe (MABTHERA®) possui registro na ANVISA (número 101000548) com validade até julho de 2023. É comercializado no Brasil pelo laboratório Roche e, no momento, não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua. O referido medicamento apresenta em bula indicação para o tratamento de pacientes com Linfoma não Hodgkin; Artrite Reumatóide; Leucemia Linfóide Crônica; Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener) e Poliangiite microscópica (PAM).

Embora o medicamento pleiteado tenha registro na ANVISA, a indicação de uso recomendada pelo fabricante do MABTHERA® não contempla o tratamento de polimiosite.

5) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há solicitação de incorporação do rituximabe para tratamento da polimiosite no âmbito do SUS em análise na CONITEC.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

No site da CONITEC consta disponível a íntegra do PCDT de Dermatomiosite e Polimiosite (Portaria SAS/MS nº 1.692 - de 22/11/2016). Contudo, o uso do rituximabe para tratamento da polimiosite não foi contemplado neste PCDT. A seguir, são listados os medicamentos preconizados neste PCDT:

Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg,

Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg ,

Azatioprina: comprimidos de 50 mg,

Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg ou solução injetável de 25 mg/mL,

Ciclosporina: cáps de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/mL –50 mL,

Ciclofosfamida: pó para solução injetável de 200 mg e 1g,

Imunoglobulina humana: frasco ampola de 0,5 g, 1 g, 2,5 g, 3 g, 5 g e 6 g,

Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

A utilização do medicamento rituximabe para o tratamento da polimiosite não está previsto pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Todavia, o SUS disponibiliza o medicamento prednisona, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). E oferece por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), as seguintes opções terapêuticas: Metilprednisolona, Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Imunoglobulina humana e Hidroxicloroquina a todos os pacientes portadores de polimiosite que cumprirem os requisitos dispostos no respectivo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT.

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualiza em 10/08/2018.

MEDICAMENTO	TABELA DE PREÇOS DA MEDICAÇÃO (PREÇO POR)				
	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
APRESENTAÇÃO	PF	PMC	PMVG [#]		
MABTHERA (ROCHE) 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 FR VD TRANS X 10 ML	R\$ 2.623,07	R\$ 3.626,24	R\$ 2.117,34	R\$ 3.528,89	R\$ 42.346,68
MABTHERA (ROCHE) 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FR VD TRANS X 50 ML	R\$ 6.547,76	R\$ 9.051,89	R\$ 5.285,35	R\$ 3.523,57	R\$ 42.282,80

PF = Preço de Fábrica; **PMC** = Preço Máximo ao Consumidor; **PMVG** = Preço Máximo de Venda ao Governo.

[#]Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. O CAP (Resolução n.º 3, de 2 de março de 2011) é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado n.º 06/2017 o CAP é de 19,28%.

[§]O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

9) Conclusão

Não há na literatura científica estudos robustos ratificando a segurança e a efetividade de rituximab para tratamento de pacientes com polimiosite associada a síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar. Os estudos disponíveis na literatura são limitados. Em alguns destes estudos foi demonstrado benefício do rituximab nesta patologia. Em outros não. Portanto, não é possível fazer recomendações definitivas do uso de rituximab para tratamento de pacientes com polimiosite refratária. O uso de rituximab para tratamento de pacientes com polimiosite associada a síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar deverá ser feito exclusivamente no contexto de protocolo de pesquisa devidamente apreciado e aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa competente.

10) Respostas às perguntas formuladas

Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete o autor?

Resposta: Ver tópicos 6 e 7.

A substancia RITUXIMABE encontra-se aprovada pela ANVISA?

Resposta: Sim. Ver tópico 4.

Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga, e qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Aplica-se especificamente ao caso da autora?

Resposta: Estudos do tipo ensaio clínico randomizado placebo-controlado avaliando eficácia e segurança de rituximab no tratamento de polimiosite associada a síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar são praticamente inexistentes. O que há na literatura são relatos de casos, séries de casos e pequenos estudos não controlados. Em alguns destes estudos foi demonstrado benefício do rituximab nesta patologia. Em outros não. Portanto, não é possível fazer recomendações definitivas do

uso de rituximab para tratamento de pacientes com polimiosite refratária. Rituximab é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à droga e a qualquer um dos seus excipientes ou a proteínas murinas. Reação anafilática e outras reações de hipersensibilidade foram relatadas após a administração intravenosa de proteínas aos pacientes. Infecções oportunistas, em especial tuberculose e outras micobacterioses, podem ocorrer em pacientes em tratamento com rituximab.

Existem outras drogas similares? (Comparativo de preços? Aprovada pela ANVISA? Medicamento incorporado ao SUS?)

Resposta: O medicamento rituximabe (MABTHERA[®]) é comercializado no Brasil pelo laboratório Roche e, no momento, não existe genérico ou mesmo similar que o substitua.

O medicamento é produzido/fornecido por empresa sediada no País ou depende de importação?

Resposta: O medicamento é fornecido por empresa sediada no País.

Qual prazo necessário para seu fornecimento?

Resposta: Considerando se tratar de compra governamental, o prazo para fornecimento depende de processo licitatório.

Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação a este caso?

Resposta: Ver tópico 9.

11) Respostas às novas perguntas formuladas

Novas perguntas formuladas em 19/12/18:

A) O uso do medicamento RITUXIMABE, no caso em questão, seria para uso off label?

Resposta: Sim. O eventual uso de rituximabe para tratamento de polimiosite associada a síndrome anti-sitetase e doença intersticial pulmonar caracterizaria uso *off label*. O referido medicamento apresenta em bula indicação apenas para o tratamento de pacientes com Linfoma não Hodgkin; Artrite Reumatóide; Leucemia Linfóide Crônica; Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener) e Poliangiite microscópica (PAM).

B) Existem estudos que comprovam a eficácia do referido fármaco diante da moléstia que acomete a promovente?

Resposta: Sim. Contudo, o que há na literatura científica são relatos de casos, séries de casos e pequenos estudos não controlados avaliando rituximabe para tratamento de polimiosite associada a síndrome anti-sitetase e doença intersticial pulmonar. Em alguns destes estudos foi demonstrado benefício do rituximabe nesta patologia. Em outros não. Estudos do tipo ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado são praticamente inexistentes. Portanto, à luz da medicina baseada em evidências (MBE), até o momento, não é possível afirmar que rituximabe é seguro e eficaz para o tratamento de pacientes com polimiosite associada a síndrome anti-sitetase e doença intersticial pulmonar.

C) Existe tratamento fornecido pelo SUS que poderia substituir o requerido nos autos para o caso da autora? (há possibilidade de apresentar, em caso positivo, comparativo de preços?)

Resposta: Sim. O SUS disponibiliza o medicamento prednisona, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). E oferece por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), as seguintes opções terapêuticas: Metilprednisolona, Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Imunoglobulina humana e Hidroxicloroquina a todos os pacientes portadores de polimiosite que cumprirem os requisitos dispostos no respectivo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT.

D) Referido medicamento/tratamento é aprovado pela ANVISA? Foi incorporado à RENAME para a moléstia de que padece a parte autora?

Resposta: Sim. O medicamento rituximabe (MABTHERA[®]) possui registro na ANVISA (número 101000548) com validade até julho de 2023. O medicamento rituximabe (MABTHERA[®]) não consta na RENAME.

E) O medicamento é produzido/fornecido por empresa sediada no País ou depende de importação?

Resposta: Sim. O medicamento rituximabe (MABTHERA[®]) é comercializado no Brasil pelo laboratório Roche, empresa sediada no Brasil.

F) Qual o prazo necessário para o fornecimento em situações análogas à do presente feito?

Resposta: Não tenho elementos para responder adequadamente a esta pergunta. Contudo, considerando que poderá se tratar de compra governamental, o prazo para fornecimento dependerá de processo licitatório.

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao presente caso?

Resposta: Nenhuma informação adicional, clínica ou laboratorial, foi adicionada aos autos. Nenhuma nova evidência científica relevante foi encontrada na literatura científica.

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o medicamento prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Resposta: O que pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, é que o medicamento prescrito e requerido judicialmente não encontra respaldo na literatura para ser utilizado no tratamento de pacientes com polimiosite associada a síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar. O uso de rituximab para

tratamento de pacientes com polimiosite associada a síndrome anti-sintetase e doença intersticial pulmonar deverá ser feito exclusivamente no contexto de protocolo de pesquisa devidamente apreciado e aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa competente.

12) Referências

- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas/ Medicamentos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000202119750/?numeroRegistro=101000548>> . Acesso em 05 de setembro de 2018.
- Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolos e Diretrizes. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Dermatomiosite_Polimiosite.pdf>. Acesso em 05 de setembro de 2018.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-08-10.pdf/2d77d412-39cf-4c4b-9173-2d24df68eea3>. Acesso em 05 de setembro de 2018.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-08-10.pdf/b1a1c9aa-2fea-4637-98a0-98a1fd836804>. Acesso em 05 de setembro de 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 2714/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS- RITUXIMABE. Disponível em: https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_aceso_externo=26156&id_documento=4987611&infra_hash=3eeae94258ee822650d5eb9d898c8cb . Acesso em 06 de setembro de 2018.
- Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EHS. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD003643.
- Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. Arthritis Rheum 2013;65:314-24.

- Basnayake C, Cash K, Blumbergs P, Limaye V. Use of rituximab in histologically confirmed idiopathic inflammatory myositis: a case series. *Clin Rheumatol* 2015;34:371-7.
- Andersson H, Sem M, Lund MB et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology* 2015;54:1420-8.
- Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E and Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology* 2017;56:26-36.