



NOTA TÉCNICA NÚMERO 366

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Christiano S. S. de Assunção

2ª Vara da Comarca de Itaitinga

Número do processo: 0070064-26.2019.8.06.0099

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

09/01/2020

Data do Parecer: 22/01/20

SUMÁRIO

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



NOTA TÉCNICA NÚMERO 366

1) Da solicitação

Trata-se de solicitação de parecer técnico no âmbito de processo judicial cuja requerente é portadora de Miastenia Gravis (CID-10: G70) e demanda, com base em prescrição médica, tratamento com o medicamento deflazacort (Calcort®).

2) Tema

Tratamento de Miastenia Gravis (CID-10: G70).

3) Considerações iniciais

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune caracterizada por fraqueza e fadiga muscular. Tem uma prevalência mundial relatada de 40 a 180 por milhão de pessoas e uma incidência anual de 4 a 12 por milhão de pessoas. É causada por autoanticorpos patogênicos que agredem componentes da membrana pós-sináptica na junção neuromuscular (placa terminal do músculo pós-sináptico). Autoanticorpos são direcionados contra diferentes componentes: o receptor de acetilcolina, a cinase específica do músculo (MUSK) e a proteína 4 relacionada à lipoproteína (LRP4), todos na membrana pós-sináptica na junção neuromuscular.

A fraqueza muscular é um sintoma importante na MG. A combinação de localização de fraqueza, variação de fraqueza ao longo do tempo e fraqueza induzida pelo exercício geralmente fornece pistas fortes para o diagnóstico da doença.

Pacientes com MG devem ser classificados em subgrupos para ajudar nas decisões terapêuticas e no prognóstico. Os subgrupos são definidos com base na presença de anticorpos séricos e características clínicas e incluem: (1) MG de início precoce (< 50 anos de idade) com presença de anticorpos contra receptor de acetilcolina, (2) MG de início tardio (> 50 anos) com presença de anticorpos contra receptor de acetilcolina, (2) MG associada a timoma, (3) MG com presença de anticorpos contra MUSK, (4) MG com presença de anticorpos contra LRP4, (5) MG negativa para anticorpos e (6) MG ocular. Para alguns pacientes, o sub-agrupamento



não é possível devido a informações insuficientes, incluindo impossibilidade de detecção de autoanticorpos específicos.

O prognóstico da MG em geral é bom com o tratamento adequado. A maioria dos pacientes com sintomas leves a moderados obtém remissão completa ou melhora substancial da doença. Por outro lado, remissão completa é rara em casos graves. Alguns pacientes evoluem com variações ao longo do tempo. Progressão constante é incomum. As atividades da vida diária (AVDs) de indivíduos com MG não são afetadas, ou apenas modestamente, e a expectativa de vida não é reduzida.

O tratamento medicamentoso a longo prazo é necessário para quase todos os pacientes com MG. Em 10-15% desses pacientes, o controle total da doença não é possível ou apenas é alcançado às custas de efeitos colaterais graves da terapia imunossupressora. A maioria dos pacientes com MG consegue manter a doença bem controlada. No entanto, a maioria precisa de tratamento medicamentoso a longo prazo ou até por toda a vida com inibidores da acetilcolinesterase e, geralmente, imunossupressão em baixas doses.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

A piridostigmina é o tratamento sintomático preferido. Trata-se de droga inibidora da enzima acetilcolinesterase, levando a um aumento da acetilcolina na placa neuromuscular.

Para pacientes com MG que não apresentam um resultado satisfatório com tratamento com piridostigmina, devem ser iniciados medicamentos imunossupressores (corticosteróides, azatioprina e timentomina). Para maximizar o efeito terapêutico e minimizar os efeitos colaterais, é preferível uma combinação de drogas imunossupressoras para a maioria dos pacientes.

Dentre as drogas imunossupressoras, as mais utilizadas e com melhores resultados validados por estudos com bom grau de evidência são os corticosteroides (prednisona, prednisolona) e azatioprina.

Evidências de vários estudos asseguram que prednisona e prednisolona, através de seus efeitos imunossupressores, melhoram a força muscular em todos os



subgrupos de MG. Prednisona e prednisolona são usadas da mesma maneira e são igualmente eficazes.

Deflazacort (Calcort[®]), droga demandada nesta ação judicial, é um corticosteroide que possui ação anti-inflamatória e imunossupressora. Contudo, **não há estudos relevantes demonstrando eficácia e segurança do uso de deflazacort (Calcort[®]) para tratamento de MG. Tão pouco foram encontrados estudos demonstrando superioridade de deflazacort (Calcort[®]) em relação a prednisona ou prednisolona no tratamento de MG.**

Azatioprina é uma droga eficaz para todos os subgrupos de MG, sendo mais eficaz em combinação com prednisolona. Essa combinação é frequentemente recomendada como tratamento de primeira escolha para pacientes com MG generalizada que necessitam de imunossupressão e é mais benéfica que os corticosteróides isolados, sendo associada com menos efeitos colaterais.

Rituximabe, outro imunossupressor, vem surgindo como droga potencialmente eficaz na MG, mas as evidências ainda são escassas. Este fármaco vem sendo considerado para tratamento da MG moderada ou grave que não responde suficientemente ao tratamento imunossupressor de primeira linha (prednisona ou prednisolona + azatioprina).

Outras alternativas de drogas imunossupressoras vêm sendo estudadas. Estudos prospectivos e controlados demonstraram que ciclosporina, metotrexato e tacrolimus são eficazes como fármacos secundários para MG. Eculizumabe, belimumabe, leflunomida e etanercept são medicamentos que podem ter o potencial de se tornarem novas opções de tratamento para MG.

Tratamento medicamentoso a longo prazo é essencial para a maioria dos pacientes e deve ser adaptado à forma específica de MG. A combinação de azatioprina e corticosteróides (prednisona ou prednisolona) é eficaz em quase todos os pacientes com MG. Atividade física e treinamento de baixa e média intensidade proporcionam benefícios a curto e a longo prazo para pacientes com MG e devem ser recomendadas para todos os pacientes.



5) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	CALCORT®
Princípio ativo	Deflazacorte
Registro ANVISA	113000201
Vencimento do registro	11/2024*
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico	Sim
Apresentação	<p>I. Comprimidos 6 mg: embalagem com 20 comprimidos.</p> <p>II. Comprimidos 30 mg: embalagem com 10 comprimidos</p>
Laboratório	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA

Tratamento das seguintes doenças:

Indicação conforme bula

- I. Reumáticas: artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, artrite gotosa aguda, osteoartrite pós-traumática, sinovite por osteoartrite, bursite aguda e subaguda, tenossinovite aguda não específica, epicondilite.
- II. Tecido conjuntivo: lúpus eritematosos sistêmicos, dermatomiosite sistêmica (polimiosite), cardite reumática aguda, polimialgia reumática, poliarterite nodosa, arterite temporal, granulomatose de Wegener.
- III. Dermatológicas: pênfigo, dermatite herpetiforme bolhosa, eritema multiforme grave (Síndrome de StevensJohnson), dermatite esfoliativa, micose fungoide, psoríase grave, dermatite seborreica grave.
- IV. Estados alérgicos: controle de reações alérgicas graves ou incapacitantes que não respondem a medicamentos não esteroidais, rinite alérgica sazonal ou perene, asma brônquica, dermatite de contato, dermatite atópica, doença do soro, reações de hipersensibilidade a drogas.
- V. Respiratórias: sarcoidose, síndrome de Loeffler, pneumonia alérgica ou por aspiração, fibrose pulmonar idiopática.
- VI. Oculares: inflamação da córnea, uveíte posterior difusa, coroidite, oftalmia simpática, conjuntivite alérgica, ceratite, coriorretinite, neurite óptica, irite, iridociclite e herpes zoster ocular.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



- VII. Distúrbios hematológicos: púrpura trombocitopênica idiopática, trombocitopenia secundária, anemia hemolítica autoimune, eritroblastopenia, anemia hipoplástica congênita (eritroide).
- VIII. Gastrointestinais: colite ulcerativa, enterite regional, hepatite crônica.
- IX. Neoplásicas: leucemia, linfomas, mieloma múltiplo.
- X. Neurológicas: esclerose múltipla em exacerbação.
- XI. Renais: síndrome nefrótica.
- XII. Endócrinas: insuficiência suprarrenal primária ou secundária, hiperplasia suprarrenal congênita, tiroidite não supurativa.

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2500100471381/?nomeProduto=calcort> (Acesso 10 Jan 2020)

É oportuno salientar que, embora o medicamento pleiteado tenha registro na ANVISA, não consta indicação de uso recomendada pelo laboratório fabricante do CALCORT® para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora (CID-10: G70). Segundo a bula, o uso de deflazacorte requer cuidados especiais com algumas condições clínicas, tais como Diabetes Mellitus e Miastenia Gravis (MG).

6) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação do fármaco deflazacorte para tratamento da MG no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme informações obtidas no site da CONITEC.

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

No site da CONITEC consta publicação do PCDT para Miastenia Gravis regulamentado por meio da Portaria SAS/ MS nº 1.169, de 19 de novembro de 2015, publicada em 20/11/2015. O uso do deflazacorte não foi indicado neste PCDT.

Também são disponibilizadas informações no referido site que o PCDT em questão está em processo de atualização (Última atualização: 18 de dezembro de 2019, 12h54; <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>).

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



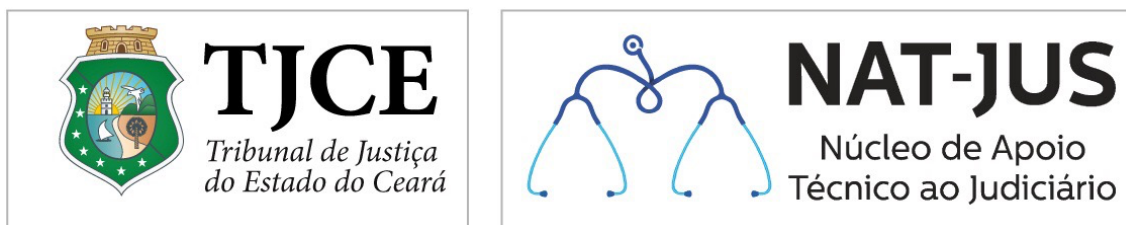
O tratamento recomendado pelo PCDT inclui modalidades terapêuticas não farmacológicas (plasmaférese e timectomia) e farmacológicas (inibidor da acetilcolinesterase, imunossuppressores, imunoglobulina humana). A abordagem terapêutica pode ser dividida conforme o quadro clínico do paciente: Crise Miastênica ou Tratamento de Manutenção. A crise miastênica necessita de um tratamento de ação relativamente rápida. Nesse caso, as intervenções com início de ação mais rápida são a plasmaférese e a infusão intravenosa de imunoglobulina humana, sendo ambas igualmente eficazes. O tratamento de manutenção visa propiciar o controle da doença com a menor dose necessária com vistas à suspensão de medicamentos, se possível, conforme o alívio dos sinais e sintomas referidos. Nessa fase, o fármaco inicialmente mais utilizado é a piridostigmina (inibidor da acetilcolinesterase) em doses padronizadas, sendo reservado o uso de imunossuppressores (prednisona, azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina) em casos selecionados, geralmente nas MG generalizadas ou refratárias às abordagens iniciais básicas.

Os fármacos contemplados no PCDT estão descritos na tabela abaixo:

FÁRMACO	INDICAÇÃO
Piridostigmina	<ul style="list-style-type: none"> Inibidor da acetilcolinesterase com eficácia bem estabelecida no controle sintomático (melhora dos sintomas motores) da MG
Prednisona	<ul style="list-style-type: none"> Imunossupressor/glicocorticoide mais comumente utilizado em caso de MG. Reservado para os casos refratários à piridostigmina.
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> Segundo imunossupressor mais utilizado em caso de MG depois da prednisona. Indicado para pacientes resistentes a glicocorticoide, com eventos adversos importantes ou que precisem de redução da dose da prednisona.
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> Imunossupressor de ação mais rápida do que a azatioprina, com efeito sobre a imunidade celular. Reservada para pacientes com MG generalizada que não responderam adequadamente a piridostigmina, corticoterapia, azatioprina e associação das duas últimas opções.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



	<ul style="list-style-type: none"> • Capaz de diminuir ou mesmo suspender a prednisona. • Contraindicada em pacientes > 50 anos com hipertensão arterial sistêmica preexistente ou problemas renais.
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> • Imunossupressor utilizado apenas nos casos de refratariedade aos medicamentos mencionados anteriormente. • Uso limitado devido aos seus eventos adversos (desconforto gastrointestinal, toxicidade medular óssea, alopecia, cistite hemorrágica, teratogenicidade, esterilidade, risco aumentado de infecções oportunistas e neoplasias malignas)
Imunoglobulina humana	<ul style="list-style-type: none"> • Uso apenas para quadros de piora aguda da MG que apresentem risco de complicações respiratórias.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

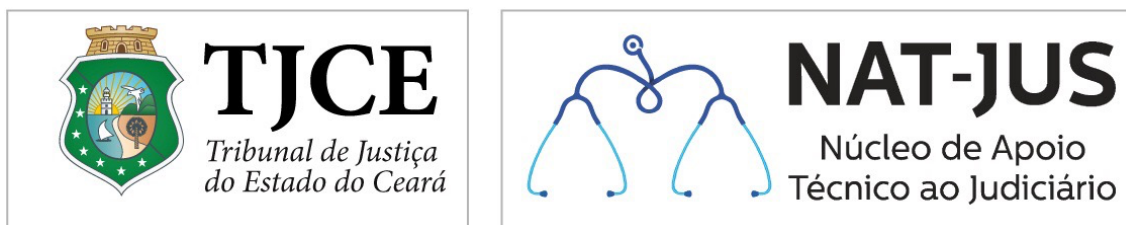
O medicamento deflazacorte não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

No âmbito do SUS, os tratamentos disponibilizados para pacientes com MG visam o controle dos sintomas motores característicos, a diminuição das exacerbações, o aumento do período em remissão e o tratamento das crises miastênicas. Assim, são disponibilizadas as seguintes opções terapêuticas para o tratamento da MG no SUS, conforme tabela abaixo.

Medicamento	Concentração/ Forma farmacêutica	Componente de financiamento da Assistência Farmacêutica
Piridostigmina	60 mg (comprimido)	Especializado
Prednisona	5 mg e 20 mg (comprimido)	Básico e Estratégico
Azatioprina	50 mg (comprimido)	Especializado
Ciclosporina	10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg (cápsula) 50 mg (solução injetável) 100 mg/mL (solução oral)	Especializado e Hospitalar
Ciclofosfamida	50 mg (comprimido)	Especializado
Imunoglobulina	0,5 g; 1,0 g; 2,5 g; 3,0 g; 5,0 g;	Especializado e Hospitalar

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



humana 6,0 g;
250 mg e 320 mg
(solução injetável)

Fonte: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/24/Rename-2020-final.pdf>
(Acesso 13 Jan 2020)

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 07/01/2020.

DEFLAZACORTE	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		
Medicamento de Referência					
CALCORT 30 MG (SANOFI-AVENTIS) EMBALAGEM COM 10 COMPRIMIDOS	100,08	138,35	79,90	239,70	2.876,40
Medicamento Genérico					
DEFLAZACORTE 30 MG (EMS) EMBALAGEM COM 10 COMPRIMIDOS	65,02	89,89	51,91	155,73	1.868,76

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

Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

[#]Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

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

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



10) Sobre as perguntas formuladas

1 – O medicamento solicitado foi aprovado pela Anvisa? Em caso afirmativo, qual o número do registro?

Resposta: Sim. O número do registro na ANVISA do medicamento pleiteado na presente ação (CALCORT[®]) é 113000201, com validade até novembro de 2024. Produzido no Brasil pelo laboratório SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA. **Vale salientar que existe em nosso país deflazacorte genérico produzido por vários outros laboratórios e com diferentes registros na ANVISA.**

2 – O medicamento está incluído na lista da RENAME dentre os componentes básicos de assistência farmacêutica e é fornecido pelo SUS?

Resposta: Não. O medicamento deflazacorte não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

3 – Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do(a) requerente?

Resposta: Não. No site da CONITEC consta publicação do PCDT da Miastenia Gravis regulamentado por meio da Portaria SAS/ MS nº 1.169, de 19 de novembro de 2015, publicada em 20/11/2015. Contudo, o uso do deflazacorte não foi indicado neste PCDT. São disponibilizadas informações no referido site que o PCDT em questão está em processo de atualização (Última atualização: 18 de dezembro de 2019, 12h54; <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>).

4 - Os medicamentos são produzidos/fornecidos por empresa sediada no país ou depende (m) de importação?

Resposta: O medicamento deflazacorte (CALCORT[®]) é fornecido por empresa sediada no Brasil (SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA.). Vale salientar que



existe em nosso país deflazacorte genérico produzido pela indústria farmacêutica nacional.

5 – Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?

Resposta: O prazo de compra e aquisição de medicamentos registrados na ANVISA em geral depende das circunstâncias envolvidas nos processos de compra realizados pelos órgãos responsáveis, em geral licitação. No estado do Ceará se dá pela COASF (Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Saúde do Estado). No município de Fortaleza se dá pela CELAF (Célula de Assistência Farmacêutica). Os respectivos órgãos devem ser consultados acerca de processos licitatórios, se existem e qual a previsão de finalização.

6 – Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública? Quais são?

Resposta: Sim. No âmbito do SUS são disponibilizadas as seguintes opções terapêuticas para o tratamento da MG: piridostigmina 60 mg, prednisona 5 mg e 20 mg, azatioprina 50 mg, ciclosporina 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg e solução oral 100 mg/mL, ciclofosfamida 50 mg e imunoglobulina humana injetável 0,5 g; 1,0 g; 2,5 g; 3,0 g; 5,0 g; 6,0 g; 250 mg e 320 mg.

7 – O(s) fármaco(s) fornecido pelo SUS é (são) eficaz(es) para o tratamento da moléstia do requerente?

Resposta: Sim. Conforme mencionado no tópico 7, o SUS também disponibiliza outros medicamentos da classe dos imunossuppressores eficazes no tratamento da doença que acomete a parte autora, tais como: azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina.

8 – Existem outros esclarecimentos/observações que o corpo técnico julgue necessário para balizar a decisão judicial?

Resposta: Não há estudos científicos relevantes demonstrando eficácia e segurança do uso de deflazacort (Calcort®) para tratamento de MG. Tão pouco foram



encontrados estudos demonstrando superioridade de deflazacort (Calcort[®]) em relação a prednisona ou prednisolona no tratamento de MG.

10) Referências

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Miastenia Gravis.

Portaria SAS/MS nº 1169, de 19 de novembro de 2015. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_miastenia-gravis_2015.pdf>. Acesso em 13 de janeiro de 2020.

Bula do deflazacorte (CALCORT[®]). Disponível em:

<<https://io.convertiez.com.br/m/droga/uploads/bulas/7891058013318/bula-paciente-calcort.pdf>>. Acesso em 13 de janeiro de 2020.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/24/Rename-2020-final.pdf>>. Acesso em 13 de janeiro de 2020.

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_2020_01_v2.pdf/2c8050a4-d420-4dd5-b767-eb8a2d0ad62f>. Acesso em 10 de janeiro de 2020.

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_GO V_2020_01_v2.pdf/cd9d70dd-9bc9-4200-8155-e1edce4245ac>. Acesso em 10 de janeiro de 2020.

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol 2010; 10: 46

Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol 2015; 14: 1023–36.



Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893–902.

Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD006986.

Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50: 1778–83.

Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011; 11: 97.

Mandawat A, Kaminski H, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010; 68: 797–805.