

NOTA TÉCNICA 6791**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** 2ª vara cível**COMARCA:** São Lourenço**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 83 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** (RAVULIZUMABE 300MG/ML (ou outro medicamento similar, genérico ou com o mesmo princípio ativo)**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** G70**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Em razão da situação, a probabilidade de dano à saúde é concreta, restando, como derradeira alternativa para manter-se a qualidade de vida da paciente o fornecimento do medicamento solicitado, visando à continuidade de seu tratamento.**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 85208**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0006791**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

A questão posta deverá tratar acerca da viabilidade do tratamento, se o medicamento encontra-se registrado na ANVISA e se o mesmo pertence a lista dos fármacos fornecidos pelo SUS.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**DADOS COPILADOS**

Sobre a Miastenia Gravis: A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune da junção neuromuscular, cuja principal característica é fraqueza muscular flutuante, que melhora com o repouso e piora com o exercício ou ao longo do dia. A fraqueza pode ser limitada a grupos musculares específicos (músculos oculares, faciais, bulbares) ou ser

generalizada. A crise miastênica (CM) é definida por insuficiência respiratória associada à fraqueza muscular grave. A incidência da MG varia de 5 a 30 casos por milhão de habitantes por ano, e a prevalência de 100 a 200 casos por milhão de habitantes, havendo um discreto predomínio em mulheres. Na maioria dos pacientes (cerca de 85%), a MG é causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina (anti-AChR). O segundo anticorpo mais frequente é o anticorpo anti-tirosinoquinase músculo específico (antiMuSk) (7%). Pela resposta imunológica desencadeada, verificam-se alterações estruturais e funcionais da junção neuromuscular. As complicações clínicas mais relevantes da MG são tetraparesia e insuficiência respiratória e a mortalidade dos pacientes reduziu de forma significativa nos últimos anos (0,06 a 0,89 por milhão de pessoas/ano), graças aos avanços na área da medicina intensiva. O tratamento da doença objetiva o controle dos sintomas motores característicos, a diminuição das exacerbações, o aumento do período em remissão e o tratamento das crises miastênicas. O comportamento da MG frente à gestação, a cirurgias de grande porte e ao uso de anestésicos, outros medicamentos e miastenia neonatal e congênita serão abordados em casos especiais. O diagnóstico da MG baseia-se tanto nas manifestações clínicas neuromusculares como também nas provas sorológicas e estudo eletroneuromiográfico (exames complementares). A doença é clinicamente caracterizada por progressiva fraqueza e fadiga da musculatura musculoesquelética, muitas vezes de caráter flutuante. Os exames complementares de eletroneuromiografia ou dosagem sérica de anticorpos são confirmatórios e essenciais para o diagnóstico da doença. - Eletroneuromiografia: a estimulação nervosa repetitiva é o teste de escolha para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular, variando a sensibilidade conforme o segmento anatômico. O estudo será positivo caso seja registrado um decremento do potencial de ação muscular composto maior que 10% na comparação entre o primeiro e o quarto ou quinto estímulo. Caso o estudo seja normal e ainda permaneça a suspeita diagnóstica, pode ser necessária a realização da eletromiografia

de fibra única. - Dosagem sérica de anticorpos: o exame laboratorial mais comumente utilizado mede a quantidade de anti-AChR. Existem 3 subtipos de anticorpos: ligador, modulador e bloqueador. Embora o ligador seja o mais importante, a presença de qualquer um dos três confirma o diagnóstico. Os pacientes com ausência anti-AChR podem apresentar presença de anticorpos anti-MuSK. - Outros exames: uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se investigar a ocorrência concomitante de outras doenças frequentemente associadas com MG. Especialmente, recomenda-se investigação radiológica do mediastino, para avaliação do timo. Doenças que causam fraqueza muscular sistêmica ou de nervos cranianos podem ser confundidas e/ou mimetizar MG. A disfunção da junção neuromuscular pode ser induzida por fármacos específicos (penicilamina, agentes curarizantes, procainamida, quininas, aminoglicosídeos, entre outros) ou intoxicações (organofosforados, botulismo, entre outros). A MG pode ser confundida com esclerose lateral amiotrófica (ELA), lesões intracranianas com efeito de massa ou lesões de tronco encefálico que podem causar achados oculares de nervos cranianos.

3.2 Sobre o tratamento

O objetivo do tratamento é tornar os pacientes minimamente sintomáticos, minimizando os efeitos colaterais dos medicamentos. É definido de acordo com a intensidade dos sintomas (leves, moderados e graves), características da doença (crise miastênica, presença de timoma, presença de anticorpos anti-ACh) e resposta aos tratamentos anteriores (casos refratários). O tratamento sintomático é feito com inibidores da acetilcolinesterase (piridostigmina), e o tratamento modificador da doença ou de manutenção, das crises miastênicas e dos casos refratários é feito com imunossuppressores, imunoglobulina, plasmáfereze e timentomia. Inexiste tempo predefinido de tratamento, visto que se trata de uma doença crônica e com sintomas muitas vezes flutuantes. Assim, deve-se tentar sempre 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. .

Tratamento sintomático Os inibidores da acetilcolinesterase, como a

piridostigmina, inibem transitoriamente o catabolismo da acetilcolina (ACh) pela acetilcolinesterase aumentando a quantidade e a duração desse neurotransmissor na fenda sináptica e, conseqüentemente, melhorando a força muscular. A piridostigmina é recomendada para o tratamento inicial da doença e também pode ser utilizada no tratamento de manutenção. A dose deve ser ajustada baseada nos sintomas e efeitos adversos. Para os pacientes que não respondem adequadamente à piridostigmina, a recomendação é adicionar o corticosteroide para obter a remissão dos sintomas. A prednisona é o corticosteroide mais comumente utilizado em MG. Os diferentes esquemas de administração (uso diário, uso em dias alternados ou em pulsoterapia) podem ser utilizados.

Tratamento modificador da doença ou de manutenção No caso dos pacientes com indicação de manutenção crônica de corticosteroide, a associação com outros imunossupressores parece contribuir para redução de dose, diminuindo substancialmente os efeitos adversos. Se não for possível manter a remissão com uma dose suficientemente baixa de corticosteroide, a imunossupressão é introduzida. O uso dos imunossupressores azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida são indicados de forma isolada ou em associação com prednisona para pacientes resistentes, com efeitos adversos importantes ou que precisem de redução da dose da prednisona. A timectomia está indicada para pacientes com timoma. Já nos pacientes com anticorpos anti-AChR, especialmente com formas generalizadas da doença, resultados de pesquisas clínicas com timectomia têm variado bastante em muitos aspectos, o que dificulta sua análise de eficácia, tais como: duração e gravidade clínica, escolha e intensidade de terapia com medicamentos imunossupressores, duração do acompanhamento pós-cirúrgico, inclusão de casos de timoma, falta de informação de novos surtos ou re-operações e diferentes técnicas cirúrgicas.

Tratamento da doença refratária Para pacientes com resposta ineficaz à terapia imunossupressora e/ou com efeitos adversos inaceitáveis, não há um guia terapêutico claro e de consenso. Estudos pequenos têm

Nota Técnica nº 6791 / 2024 NATJUS – TJMG

demonstrado efeitos benéficos com altas doses de ciclofosfamida, podendo ser utilizada como alternativa terapêutica nos casos de refratariedade aos demais imunossuppressores. A imunoglobulina ou plasmaférese são recomendados como tratamentos de curto prazo em pacientes com MG com sinais de ameaça à vida, como insuficiência respiratória ou disfagia; na preparação para cirurgia em pacientes com disfunção bulbar significativa; quando é necessária uma resposta rápida ao tratamento; quando outros tratamentos são insuficientemente eficazes; e antes do início dos corticosteroides, se necessário, para prevenir ou minimizar as exacerbações. A escolha entre imunoglobulina e plasmaférese depende de fatores individuais do paciente e da experiência e disponibilidade no serviço. São considerados igualmente eficazes no tratamento de MG generalizada grave, sendo a eficácia da imunoglobulina menos certa na MG mais leve ou em MG ocular e a plasmaférese pode ser mais eficaz que a imunoglobulina em pacientes com MG pelo anticorpo anti-MuSK.

3.3. Sobre o Ravulizumabe no tratamento da Miastenia Gravis

Ravulizumabe é um anticorpo recombinante humanizado que especificamente se liga à porção C5 da cascata do complemento com alta afinidade, bloqueando a ativação final da cascata e prevenido a formação de MACs. Foi desenvolvido a partir da estrutura do eculizumabe, com modificações que permitiram o aumento da meia vida da droga, o que requer infusões a cada 8 semanas. A eficácia e a segurança de ravulizumabe em pacientes adultos com MGg foram avaliadas em um estudo fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico (ALXN1210-MG-306 – estudo CHAMPION MG) desenhado para demonstrar a superioridade de ravulizumabe em relação ao placebo. Os pacientes que participaram deste estudo foram randomizados em 1:1 para receber ravulizumabe ou placebo pelo Período Controlado e Randomizado (PCR) de 26 semanas e puderam entrar em um Período de Extensão Aberta (PEA), durante o qual todos os pacientes receberam ravulizumabe. Pacientes com MGg (diagnosticada há no mínimo 6 meses) com um teste sorológico positivo para anticorpos antirreceptor de acetilcolina (AChR), MGFA (Myasthenia Gravis Foundation

of America), classificação clínica Classes II a IV e pontuação total de Atividades da Vida Diária com Miastenia Grave (MG-ADL) ≥ 6 foram randomizados para receber ravulizumabe (N = 86) ou placebo (N = 89). O tratamento anterior com terapias imunossupressoras (TISs) (corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetila ou tacrolimo) não foi exigido para inclusão. Contudo, pacientes tratados com TISs puderam continuar na terapia por todo o estudo. Além disso, a terapia de resgate (incluindo dose elevada de corticosteroide, troca plasmática/plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa) foi permitida se um paciente apresentasse deterioração clínica, conforme definida pelo protocolo do estudo. O desfecho primário foi a alteração desde o valor basal até a Semana 26 na pontuação total de MG-ADL (uma avaliação validada relatada pelo paciente que mede as atividades funcionais relevantes afetadas em pacientes com MGg). Ravulizumabe demonstrou uma alteração estatisticamente significativa no desfecho primário, alteração na pontuação total de MG-ADL desde o valor basal até a Semana 26, em comparação ao placebo. O efeito do tratamento de ravulizumabe na MG-ADL foi rápido, com uma melhora demonstrada logo na Semana 1 ($p = 0,0265$) e mantida até a Semana 26. A eficácia foi consistente de modo geral nos subgrupos pré-especificados (sexo, idade, peso corporal, região, uso de terapia imunossupressora na visita basal e classificação clínica MGFA). A proporção de respondedores clínicos nos limiares de resposta mais elevada (melhora de ≥ 4 , 5, 6, 7 ou 8 pontos na MG-ADL, e melhora de ≥ 6 , 7, 8, 9 ou 10 pontos na MGQ) foi consistentemente maior para ravulizumabe em comparação ao placebo. De modo geral, 25,6% dos pacientes tratados com ravulizumabe atingiram estado de manifestação mínima conforme o estado pós-intervenção MGFA na Semana 26 em comparação a 9,9% dos pacientes tratados com placebo. Além disso, o grupo tratado com ravulizumabe também demonstrou ganhos nos escores de desfecho secundário QMG. A melhoria ocorreu precocemente e se manteve sustentada até a 26ª semana. Para o período open label, os dados de análise interina também sugerem

benefício sustentado e boa tolerabilidade da droga. Não existem outros estudos que comparem a medicação em questão com o tratamento padrão.

BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:
Remissão da doença, melhora da força muscular e fadiga, melhora da função respiratória, redução do tempo de internação e prevenção das crises miastênicas.

RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE: Não foi avaliado pela CONITEC para o uso em questão até o presente momento. Foi avaliado para hemoglobinúria paroxisítica noturna

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE A agência inglesa NICE está em fase de avaliação do tema, com data de provável publicação de recomendações em novembro de 2023. A agência canadense CADTH não recomenda o reembolso de ravulizumabe para a condição em questão. A justificativa foi que, apesar dos dados do estudo CHAMPION sugerirem melhora dos parâmetros de doença, é incerto se a terapia imunossupressora dos pacientes estava otimizada no momento da inclusão no estudo. Além disso, não houve comparação com outras terapias como rituximabe, imunoglobulina ou plasmaferese.

Não há avaliação de custo x efetividade da medicação para a condição em questão no cenário brasileiro

O medicamento está disponível no SUS para tratamento da HPN

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação de ravulizumabe para o tratamento da hemoglobínúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Não foram apresentadas novas evidências clínicas durante a consulta pública. No entanto, o demandante apresentou nova proposta de preço para a tecnologia, resultando em atualização dos estudos econômicos anteriormente avaliados pelo Comitê. Os esclarecimentos solicitados pelo Comitê foram atendidos e os resultados para a nova avaliação econômica e novo impacto orçamentário indicaram economia de recursos com o uso do ravulizumabe, desde que mantidos os valores ofertados pelo fabricante. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 872/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ravulizumabe para o tratamento da hemoglobínúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 46, seção 1, página 54, em 07 de março de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço*	Ravulizumabe 100mg/mL 3mL (PMVG 18%): R\$24.630,67 Ravulizumabe 100mg/mL 11mL (PMVG 18%): R\$90.312,46
Preço final proposto para incorporação	Ravulizumabe 100mg/mL 3mL: R\$14.778,40 Ravulizumabe 100mg/mL 11mL: R\$54.187,48
Desconto sobre preço CMED*	40% sobre PMVG 18% e 15,8% sobre PMVG sem alíquota de impostos.
Custo de tratamento por paciente**	R\$ 317.815,72 anualmente
RCEI final**	R\$ -2.466.574,50 / Life-time (64,2 anos)
População estimada	Entre 310 e 1.032 no 1º ano e entre 962 e 1.374 no 5º ano
Impacto Orçamentário**	Conforme o apresentado pelo demandante (cenário com 100% casos usando ravulizumabe desde 1º ano) R\$ 79.549.400,50 Custo no 1º ano e -R\$ 528.511.212,06 Custo em 5 anos

* Data de referência do preço CMED: 2024/02. ** Diferença entre ravulizumabe e eculizumabe na análise de custo-minimização.

IV – CONCLUSÕES :

- ✓ Existe PCDT do Ministério da Saúde atualizado em 2022 não indica o uso da medicação em questão nestas situações;
- ✓ Existem outras drogas disponíveis no SUS e que não foram utilizadas, entre elas a ciclosporina, devido ao quadro de leucopenia severa (não está descrito o valor) que a paciente é portadora
- ✓ Embora existam resultados iniciais promissores no tratamento da miastenia gravis, foi publicado apenas um estudo randomizado controlado, que inclui pacientes sem relato de refratariedade às terapias indicadas ou menção à resposta do tratamento neste grupo específico
- ✓ A medicação solicitada está disponível no SUS mas não para a doença informada

IV – REFERÊNCIAS:

- ✓ Protocolo Clínico e Diretrizes e Terapêuticas- Miastenia Gravis – CONITEC - Ministério da Saúde – maio de 2022 – disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizesterapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-ndeg-11-miastenia-gravis.pdf>
- ✓ Bula do medicamento ULTOMORIS – Ravulizumabe – disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ULTOMIRIS>
- ✓ Nota Técnica NATJUS DF RAVULIZUMABE / MIASTENIA GRAVIS

V – DATA:11/11/2024

NATJUS - TJMG