Nota Técnica 351749

Data de conclusão: 22/05/2025 11:57:29

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Esteio/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351749

CID: G61.8 - Outras polineuropatias inflamatórias

Diagnóstico: outras polineuropatias inflamatórias

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

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 - 4 frascos. Diluir 2 frascos de cloreto de sódio 0,9%. Repetir a aplicação em 15 dias no primeiro ciclo, após, de 6 em 6 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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, corticoterapia e plasmaferese.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide 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 (6). Entre as reações adversas preocupantes estão as reações infusionais de natureza alérgica, outros eventos adversos possivelmente relacionados ao rituximabe são hipogamaglobulinemia, infecção pelo vírus JC e neutropenia.

Existe uma diretriz da Academia Europeia de Neurologia para o tratamento da PDIC, publicada em 2021 (7). Nesta diretriz, corticoterapia e imunoglobulina são fortemente indicadas no tratamento, bem como plasmaferese. Metotrexato, interferon e fingolimode são contraindicados. Outros medicamentos imunossupressoros, tais como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato e rituximabe são fracamente recomendadas após falha de tratamentos com maior evidência de benefício no tratamento. A diretriz menciona que há baixa evidência sobre o benefício destes medicamentos na PDIC, mas indica azatioprina, micofenolato ou ciclosporina em pacientes que responderam ao tratamento com imunoglobulina ou corticoides como terapia de manutenção, e ciclofosfamida, ciclosporina ou rituximabe em pacientes refratários a imunoglobulina, corticoterapia e plasmaferese.

Um estudo exploratório prospectivo aberto foi conduzido com rituximabe intravenoso em 17 pacientes com PDIC que não responderam a pelo menos duas terapias de primeira linha. O objetivo primário foi determinar a proporção de pacientes que apresentaram melhora 6 meses após a terapia com rituximabe. A percentagem de respondedores ao rituximabe, juntamente com um IC de 95%, foi relatada e comparada com a taxa de resposta de 30% após outros medicamentos imunossupressores previamente documentados na literatura. Quanto aos resultados, 13 dos 17 pacientes tratados (76,5%) apresentaram melhora em 6 meses (IC95% 50,1 a 93,2). Entre os 14 pacientes que completaram o acompanhamento de 12 meses (2 foram perdidos no acompanhamento após apresentarem melhora nos meses 8 e 10, e 1 piorou aos 6 meses), 13 (92,9%) demonstraram melhora aos 12 meses (IC95% 66,1 a 99,8). Os parâmetros de condução nervosa melhoraram pelo menos 20% em dois nervos em 6 de 15 (40%) pacientes aos 6 meses e em 7 de 13 (53,9%) aos 12 meses. Nenhum dos pacientes tratados retirou-se do estudo devido a efeitos colaterais. Houve uma redução significativa de células CD19+ circulantes 15 dias, 2, 6 e 12 meses após o tratamento (8).

Outro estudo, uma revisão sistemática com metanálise, avaliou a eficácia do tratamento com rituximabe em pacientes com PDIC. Nessa revisão, 96 pacientes em 15 estudos foram incluídos. A estimativa conjunta da capacidade de resposta foi de 75% (IC95% 72 a 78). Com o uso do rituximabe, a diferença média padrão da melhoria da pontuação de incapacidade de causa e tratamento de neuropatia inflamatória (INCAT) foi de 1,7 (IC95% 1,0 a 2,3; P<0,0001) e a pontuação do Medical Research Council (MRC) para potência muscular foi de 1,3 (IC95% 2,6 a -0,1; P=0,04). Todos os pacientes positivos para anticorpos anti-IgG4 apresentaram excelentes respostas ao tratamento com rituximabe (9).

Existe revisão de evidências do uso do rituximabe em nodo/paranodopatias, incluindo PDIC, realizada pelo sistema de saúde britânico (NHS) em 2020. Três estudos foram revisados, e os desfechos considerados críticos foram: melhora da força (por meio do escore MRC ou escalas

semelhantes), melhora na Overall Neuropathy Limitations Scale e melhora na Rasch-built Overall Disability Scale (uma escala validada para aferir funcionalidade em pacientes com neuropatias inflamatórias). Outros desfechos, classificados como importantes, também foram avaliados: qualidade de vida (por meio de escalas validadas), atividade de doença e número de pacientes que foram considerados como tendo boa resposta às terapias. A conclusão deste relatório é de que há evidência de baixa qualidade, baseada em estudos sem grupo comparador, sugerindo que pacientes com PDIC que falharam a imunoglobulina humana e pelo menos algum tratamento possam se beneficiar de rituximabe. Não há evidência suficiente para avaliar a eficácia do rituximabe em comparação a tratamentos já consolidados (10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual (primeiro ano)
Rituximabe	10 MG/ML SOL6 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 50 ML		R$ 5.429,91	R$ 32.579,46

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A partir de consulta à tabela CMED em setembro de 2024 foi elaborada a tabela acima, que estima o custo do primeiro ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade do rituximabe em polineuropatias em geral ou PDIC. Não foram encontrados pareceres das agências reguladoras internacionais, CADTH e NICE, bem como análise de custo-efetividade em contexto brasileiro, para esta condição. Relatório do sistema de saúde britânico sobre o uso de rituximabe em nodo/paranodopatias indica que não há evidências sobre a custo-efetividade desta terapia (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora dos sintomas e do padrão da eletroneuromiografia.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Existe evidência, ainda que de baixa qualidade, de que o rituximabe pode melhorar força e sensibilidade em boa parte dos pacientes com PDIC. As recomendações de agências internacionais, como o sistema de saúde britânico e a Academia Europeia de Neurologia, são de que esta terapia seja administrada a pacientes refratários à outros

tratamentos (como corticoterapia, imunoglobulina e plasmaferese).
Colocando estes dados sob a luz do caso em tela, temos um paciente já refratário a tratamentos prévios e que ainda apresenta sintomatologia importante. Ainda, é referido pelo prescritor a suspeita clínica de entidade nosológica que poderia responder de maneira mais intensa ao tratamento com a terapia pleiteada. Por fim, cabe ressaltar que o paciente encontra-se em tratamento em centro de referência e que atualmente está em uso de tratamento com custo maior do pleiteado. Diante disso, nos posicionamos de forma favorável ao fornecimento do medicamento por um ano, com aplicações posteriores condicionadas a comprovação de benefício.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Overview of polyneuropathy - UpToDate [Internet]. [citado 15 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy

2. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Etiology, clinical features, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 15 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-etiology-clinical-features-and-diagnosis

3. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. outubro de 2013;124(10):1928–34.

4. Thirouin J, Petiot P, Antoine JC, André-Obadia N, Convers P, Gavoille A, et al. Usefulness and prognostic value of diagnostic tests in patients with possible chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve. 4 de junho de 2022;

5. Stino AM, Naddaf E, Dyck PJ, Dyck PJB. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy—Diagnostic pitfalls and treatment approach. Muscle Nerve. 2021;63(2):157–69.

6. 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

7. Van den Bergh PYK, Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, 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. Eur J Neurol. novembro de 2021;28(11):3556–83.

8. Doneddu PE, Cocito D, Fazio R, et al. Prospective open-label trial with rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy not responding to conventional immune therapies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024;95(9):838-844.

Published 2024 Aug 16. doi:10.1136/jnnp-2023-332844

9. Hu J, Sun C, Lu J, Zhao C, Lin J. Efficacy of rituximab treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2022;269(3):1250-1263. doi:10.1007/s00415-021-10646-y

10. Evidence review: Rituximab for the treatment of nodal/paranodal antibody positive inflammatory/autoimmune neuropathy [Internet]. [citado 15 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/10/2001-Evidence-review-rituximab-therapy-for-the-treatment-of-nodalparanodal-antibody-positive-inflammatoryautoi.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório médico (Evento1 - LAUDO4, pag 4), trata-se de paciente com diagnóstico de polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC), em tratamento com imunoglobulina humana desde junho de 2023, no entanto, tendo resposta parcial. Paciente persiste com algum grau de fraqueza, atrofia muscular e hipoestesia com predomínio distal nos 4 membros. O prescritor refere que o quadro do paciente pode tratar-se de uma nodoparanodopatia, no entanto, descreve a impossibilidade de realizar teste genético por não haver disponibilidade no país. No entanto, o prescritor indicou rituximabe relatando que esta pode ser uma boa terapêutica para as nodoparanodopatias. Não há histórico de corticoterapia. Desta forma, paciente pleiteia uso do rituximabe neste processo.
As polineuropatias, processos inflamatórios que envolvem os nervos periféricos, são classificadas como desmielinizantes ou axonais. Há diversas causas de polineuropatia, entre elas diabetes, doença renal crônica, infecção pelo vírus HIV e outras infecções (1).
A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) é uma polineuropatia de evolução lenta, podendo se apresentar como surto/remissão ou de forma progressiva. É uma doença adquirida, imuno-mediada, que afeta principalmente nervos periféricos. Classicamente se apresenta como uma neuropatia simétrica, de predomínio motor, que resulta em fraqueza muscular proximal e distal. É uma doença rara, com prevalência de 0,7 a 10,3 casos por 100 mil pessoas; há predomínio em indivíduos do sexo masculino e a incidência aumenta com o aumento de idade (2).
A região nodal dos neurônios é uma estrutura crucial para a rápida transmissão dos estímulos nervosos. Nas nodo/paranodopatias, essa região é agredida por autoanticorpos, levando a desmielinização, perda de sensibilidade e força periféricas (3). Na vasta maioria dos casos de PDIC, o agente etiológico não é definido. A detecção de autoanticorpos específicos direcionados à região nodal dos neurônios auxilia no diagnóstico; no entanto, exames usados nessa detecção são de alto custo e em geral indisponíveis no nosso meio.
Há diversas formas de PDIC. A mais comum, sensorial e motora simétrica, responde por 50-60% dos casos. Os pacientes se apresentam com fraqueza muscular em músculos proximais e distais. Inicialmente, há dificuldade para tarefas como subir ou descer escadas e erguer objetos, e pode haver comprometimento da coordenação motora fina. A maioria dos pacientes com apresentação típica também tem envolvimento da sensibilidade, apresentando

reflexos reduzidos e diminuição da sensibilidade dolorosa. Há outras formas de apresentação da PDIC, como sensorial e motora assimétrica, focal, motora pura e com predomínio sensitivo (2).

O diagnóstico da PDIC deve ser considerado em pacientes com polineuropatia progressiva ou em surto/remissão com acometimento motor e sensitivo. Eletroneuromiografia deve ser realizada em todos os pacientes com a suspeita; a grande maioria dos pacientes com PDIC apresentará evidência de desmielinização na ENMG (4).

O tratamento de pacientes com PDIC visa atingir remissão da doença ou melhora na força e funcionalidade. Alguns pacientes necessitam de tratamento por longos períodos de tempo, enquanto outros atingem remissão após curtos cursos de tratamento. Os tratamentos de primeira linha são imunoglobulina humana, corticoterapia e plasmaferese (5).

Recentemente foi descrita uma nova categoria de polineuropatias, as nodo/paranodopatias, neuropatias caracterizadas por uma agressão autoimune na região nodal dos neurônios. A neuropatia motora aguda axonal e a neuropatia motora multifocal são exemplos de neuropatias hoje classificadas como nodo/paranodopatias, bem como alguns casos de PDIC. O diagnóstico destas condições é geralmente baseado em exame clínico e eletrofisiológico, e a presença de anticorpos contra gangliosídeos no sangue corrobora o diagnóstico (3).