Nota Técnica 260423

Data de conclusão: 10/09/2024 17:49:44

Paciente

Idade: 22 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Vera Cruz/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 Santo Angelo

Tecnologia 260423

CID: C83.7 - Tumor de Burkitt

Diagnóstico: Tumor de Burkitt.

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: EV

Posologia: Rituximabe 640mg, 6 infusões. Administrar endovenoso lento a cada 21 dias. Total de 6 infusões. Previsão de uso: 6 frascos de 500mg e 12 frascos de 100mg.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos e radioterapia. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível.

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 (4). Além de reações infusionais, entre os eventos adversos possivelmente relacionados ao Rituximabe estão ativação de hepatite B e desenvolvimento de Hepatite fulminante, citopenias (em especial neutropenia), hipogamaglobulinemia que pode estar acompanhada de infecções sinopulmonares.
Em ensaio clínico randomizado, pacientes com idade de 6 meses a 18 anos, diagnosticados com Linfoma Não Hodgkin de Células B maduros (Linfoma de Burkitt, Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B ou Linfoma B de Alto Grau Sem Outra Especificação) com estádio clínico avançado conforme estadiamento corrente (estadio III com DHL > 2 x o LSN, estadio IV ou presença de leucemia) foram randomizados a receber protocolo de poliquimioterapia FAB/LMB96 em combinação ou não com Rituximabe na dose de 375 mg/m² por 6 doses (dois ciclos de indução e quatro ciclos de consolidação). O desfecho primário foi sobrevida livre de evento (doença refratária, recaída, segundo câncer ou óbito por qualquer causa). O estudo contou com 362 participantes, sendo o diagnóstico histológico mais comum o Linfoma de Burkitt (85% do total da amostra) (5). Após seguimento mediano aproximado de 40 meses, a sobrevida livre de eventos foi de 93,9% (IC95% 89-96%) no grupo intervenção e 82,3% (IC95% 75-87%) no grupo controle. O hazard ratio para o desfecho primário foi 0,32 (IC95% 0,15-0,66) após 3 anos de seguimento. A sobrevida geral também foi superior no grupo intervenção 95% (IC95% 90-97,5%) versus 87% (IC95% 81-91%). A incidência de eventos adversos infusionais foi elevada (33%) no primeiro ciclo de quimioterapia, reduzindo-se posteriormente, porém sua incidência reduziu nos ciclos subsequentes para até 3,6%. A incidência de eventos adversos grau 4 foi 37,7% no grupo rituximabe e 32,7% no grupo controle (5).
Em estudo também randomizado que avaliou o uso de Rituximabe por 4 doses nos 2 primeiros ciclos de quimioterapia entre adultos (6) com Linfoma de Burkitt, randomizou-se 260 indivíduos. Neste estudo também foi demonstrado benefício em sobrevida livre de eventos 75% (IC95% 66-82%) vs 62% (IC53-70%), p = 0,024, com incidência semelhante de eventos adversos infecciosos e hematológicos nos dois grupos 17% vs 15%.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL6 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 50 ML		R$ 5.196,10	R$ 31.176,60
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL12 DIL INFUS IV CT		R$ 1.039,21	R$ 12.470,52

FA VD TRANS X
10 ML

Total R$ 43.647,12

* 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.
Com base na prescrição médica e após consulta à tabela CMED em janeiro de 2024, foi elaborada a tabela acima que estima o custo total do tratamento.
Em análise de custo efetividade sob perspectiva do sistema de previdência social francês, dado um horizonte analítico de 15 anos, a adição ao rituximabe ao protocolo CHOP apresentou acréscimo em QALY de 1,07 no tratamento do Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B. O custo adicional relativo ao anti-CD20 foi de € 13.170,00 em 15 anos, de maneira que a razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi de € 12.259,00 por QALY ganho (7). Considerando-se um limiar de disponibilidade a pagar da sociedade de € 20.000,00, análise de variabilidade projetou uma chance >90% do tratamento ser custo efetivo. Em outra análise de custo efetividade para a mesma tecnologia e doença conduzido em país de baixa renda, Malawi, a adição de rituximabe ao esquema CHOP apresentou uma redução de 2,8 disability-adjusted life-year (DALY) e um custo incremental de US$ 3.324,00. De maneira que a RCEI foi de US$ 1.204,00 por DALY evitado, índice apenas discretamente acima do limiar de disponibilidade a pagar de 3 PIB per capta (US$ 1.014,00) (8). Embora não se trate da mesma doença, observamos que o Rituximabe apresenta um perfil de custo efetividade favorável quando combinado com esquema de poliquimioterapia no tratamento de linfomas agressivos em realidades sócio-econômicas bastante distintas (de alta e baixa renda) em uma situação bastante similar ao caso em tela.
Análises de custo efetividade da adição de rituximabe a protocolos de tratamento de Linfoma Não Hodgkin tipo Burkitt não foram encontradas, assim como não foram encontradas recomendações de incorporação desta tecnologia para esta indicação em outros países com sistema de saúde semelhantes ao nosso.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento da sobrevida livre de evento e sobrevida geral.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O Rituximabe é uma tecnologia já disponível no SUS para Linfoma Não Hodgkin

Difuso de Grandes Células B, este um linfoma agressivo, e Linfoma Folicular. A sua adição a protocolos de poliquimioterapia na situação clínica do caso em tela apresenta eficácia comprovada por estudo clínico de boa qualidade com benefício sobre desfechos clínicos importantes (sobrevida livre de evento e sobrevida geral). Entende-se, também, que o custo utilidade deste anticorpo monoclonal no pleito em questão provavelmente se encontra abaixo do limiar de disposição a pagar considerado aceitável para a realidade brasileira. De maneira que consideramos a prescrição bem amparada na literatura médica e com perfil de custo efetividade favorável quando combinado com esquema de poliquimioterapia no tratamento de linfomas agressivos.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:
1. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's Lymphoma. N Engl J Med. 22 de setembro de 2022;387(12):1111–22.
2. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Burkitt lymphoma - UpToDate [Internet]. [citado 24 de setembro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-burkitt-lymphoma?search=Burkitt%27s%20Lymphoma%20AND%20children&source=search_result&selectedTitle=1~80&usage_type=default&display_rank=1
3. Overview of non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents - UpToDate [Internet]. [citado 24 de setembro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-non-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=lymphoma%20AND%20children&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1876699
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. Minard-Colin V, Aupérin A, Pillon M, Burke GAA, Barkauskas DA, Wheatley K, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. N Engl J Med. 4 de junho de 2020;382(23):2207–19.
6. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 11 de junho de 2016;387(10036):2402–11.
7. Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F. Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with chop for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. agosto de 2005;8(4):462–70.
8. Painschab MS, Kohler R, Kimani S, Mhango W, Kaimila B, Zuze T, et al. Comparison of best supportive care, CHOP, or R-CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma in Malawi: a cost-effectiveness analysis. Lancet Glob Health. setembro de 2021;9(9):e1305–13.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - LAUDO5, LAUDO6), trata-se de paciente com diagnóstico em outubro de 2023 de neoplasia hematológica do tipo Linfoma de Burkitt. No momento do diagnóstico, paciente apresentava quadro clínico caracterizado por linfonodos aumentados, com massa axilar pétra à esquerda e nodulações em ambas as mamas. Paciente sem outras comorbidades. Iniciou tratamento em novembro de 2023 com protocolo quimioterápico DA-EPOCH (etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina). Nesse contexto, recebeu prescrição de rituxumabe para ser associado à quimioterapia em primeira linha, medicamento o qual pleiteia neste processo.
O Linfoma de Burkitt é um linfoma agressivo, sendo a sua apresentação clínica marcada pelo crescimento rápido e dramático de lesões tumorais que atingem grandes volumes em intervalos de dias (o estimado tempo médio para duplicação do tamanho do tumor é de ~ 24 horas) (1,2). Sua incidência varia de acordo com as suas três formas clínicas: a forma endêmica (comum da África equatorial com incidência de 3-6 casos por 100.000 crianças ao ano, comum em indivíduos < 18 anos), a forma esporádica (corresponde a 30% dos Linfomas em pediatria e 1-2% dos linfomas em adultos, com incidência estimada e 2,2 casos por 1.000.000 de habitantes ao ano) e a forma associada à imunodepressão (visto em indivíduos portadores de HIV, com índices de CD4 normais e sem histórico de infecções oportunistas) (1,2).
Mais de 90% das crianças e adolescentes são curados após tratamento com protocolos de quimioterapia intensivos. Já os adultos, que toleram menos o uso de esquemas de poliquimioterapia, apresentam taxas de remissão em longo prazo de 75-85%. Estima-se que até 35% dos adultos apresentem recaída da doença, a quase totalidade destes casos são fatais (1). É aceito atualmente que protocolos de quimio-imunoterapia (i.e. quimioterapia em combinação com um anticorpo monoclonal anti-CD20) sejam utilizados em primeira linha (3). Nos pacientes que apresentam recaída, resgate baseado em carboplatina e etoposideo são utilizados, geralmente estes são seguidos de transplante autólogo ou alogênico de medula óssea, porém as taxas de cura descritas são desoladoras.