Nota Técnica 263749

Data de conclusão: 19/09/2024 14:34:01

Paciente

Idade: 26 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 263749

CID: T86 - Falha e rejeição de órgãos e tecidos transplantados

Diagnóstico: Falha e rejeição de órgãos e tecidos transplantados.

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: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Via de administração: VO

Posologia: ruxolitinibe 10 mg - tomar 1 comprimido 1x ao dia (dose total de 30 comprimidos por mês).

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? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estão disponíveis para o tratamento de DECH imunossupressores como corticosteróides, inibidores da calcineurina, micofenolato mofetil entre outras opções (5).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ruxolitinibe é um inibidor seletivo da janus quinase 1 e 2. Essas enzimas estão envolvidas na sinalização de citocinas e fatores de crescimento, com efeito sobre o sistema imune e hematopoiético. Está indicado para o tratamento da mielofibrose de risco intermediário a alto, policitemia vera e doença enxerto versus hospedeiro corticorrefratórias (6). Pode aumentar o risco de infecções (em particular por herpes vírus e citomegalovírus) e não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa, trombocitopenia e alteração da função hepática ou renal. A descontinuação deve ser lenta para evitar recidiva dos sintomas/síndrome de liberação de citocinas ou síndrome de lise tumoral (7). Entre outros efeitos adversos comuns estão anemia e trombocitopenia, por vezes, com demanda de transfusões, além de neutropenia.

A ação do ruxolitinibe no controle da DECH agudo foi observada em um estudo fase 2 com uma coorte retrospectiva de 54 pacientes, em que todos tinham DECH agudo grau 3 ou 4 e 72% haviam recebido mais de 2 linhas de tratamento (8). Foi administrada a dose de 5-10mg via oral duas vezes ao dia. A taxa de resposta global foi de 81,5% (46,3% com resposta completa) e a sobrevida global em 6 meses foi de 79%. Somente 3 pacientes apresentaram recaída de DECH aguda.

Estudo aberto de fase 2, REACH1, avaliou pacientes com pelo menos 12 anos de idade com DECH agudo refratário a esteroides graus II a IV elegíveis para receber ruxolitinibe por via oral, iniciando com 5 mg duas vezes ao dia mais corticosteroides, até falha do tratamento, toxicidade inaceitável ou morte. O desfecho primário foi a taxa de resposta total (ORR) no dia 28; o desfecho secundário principal foi a duração da resposta (DOR) em 6 meses. O estudo incluiu 71 pacientes que receberam pelo menos uma dose de ruxolitinibe. No dia 28, 39 pacientes (54,9%; IC95%, 42,7% a 66,8%) tiveram uma resposta global, incluindo 19 (26,8%) com respostas completas. A melhor ORR em qualquer momento foi de 73,2% (resposta completa, 56,3%). O DOR mediano foi de 345 dias. A estimativa de sobrevida global em 6 meses foi de 51,0%. No dia 28, 24 (55,8%) dos 43 pacientes que receberam ruxolitinibe e corticosteroides apresentaram redução de 50% ou mais na dose de corticosteroides desde o início. Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns foram anemia (64,8%), trombocitopenia (62,0%), hipocalemia (49,3%), neutropenia (47,9%) e edema periférico (45,1%) (9).

Estudo multicêntrico aberto randomizado de fase 3 em pacientes com DECH crônico refratário a corticosteróides após transplante alogênico de células-tronco (REACH3) avaliou a eficácia e segurança de Ruxolitinibe versus a melhor terapia disponível (MTD) (10). Um total de 309 pacientes com DECH crônica moderada ou grave refratária a corticosteroides foram randomizados 1:1 para ruxolitinibe ou MTD. O desfecho primário foi a taxa de resposta total (ORR) no dia 1 do ciclo 7, definida como a proporção de pacientes em cada braço com uma resposta completa (RC) ou uma resposta parcial (RP) sem a necessidade de terapias sistêmicas adicionais para uma progressão mais precoce, resposta mista ou não-resposta com base na avaliação do investigador de acordo com os critérios do NIH (National Institutes of Health). A ORR na semana 24 foi maior no braço ruxolitinibe (62,3%) comparado ao braço MTD (39,4%). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os braços de

tratamento (P<0,001). A sobrevida global mediana foi de 11,1 meses no grupo ruxolitinibe versus 6,5 meses no grupo controle (hazard ratio para mortalidade 0,83; IC95% 0,35 a 0,6).
Cabe ressaltar que os estudos descritos acima REACH1 e REACH3 foram patrocinados pela indústria farmacêutica e considerando a qualidade metodológica limitada os resultados devem ser avaliados com cautela. Além disso, faltam estudos robustos comparativos com outras drogas disponíveis.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
RUXOLITINIBE	10 MG COM CT12 BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 60		R$ 20.773,28	R$ 249.279,36

* 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 fornecida e pelo preço do medicamento conforme consulta ao índice PMVG da tabela CMED em agosto de 2024, foi elaborada a tabela acima estimando-se o custo de um ano de tratamento.
Não existe, até o momento, análise de custo-efetividade pela CONITEC para realidade nacional do medicamento ruxolitinibe para DECH.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não realizou uma recomendação sobre o uso do ruxolitinibe para o tratamento da doença aguda do enxerto versus hospedeiro refratária a corticosteróides em pessoas com 12 anos ou mais. Isso porque a Novartis confirmou que não pretende fazer uma apresentação de evidências para a avaliação. Essa decisão pode ser revista caso a empresa decida fazer uma submissão (11).
A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? avalia a relação custo-benefício do ruxolitinibe como altamente incerta. Reanálise exploratória do CADTH sugere que o ruxolitinibe está associado a um ICER de $ 21.057 por QALY em comparação com a melhor terapia avaliada (QALYs incrementais = 0,06; custos incrementais = $ 1.279) ao longo de 1 ano. Em outra análise o CADTH estimou que seria necessária uma redução de 65% do custo do ruxolitinibe para o tratamento da DECH crônica para que seu custo-efetividade fosse altamente provável (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Controle de sintomas constitucionais e esplenomegalia; aumento de cerca de 4 meses em sobrevida geral.

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

Conclusão

Tecnologia: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência que demonstra benefício sintomático e na taxa de resposta global com o uso de ruxolitinibe em pacientes com DECH em análise combinada de estudos conduzidos pela fabricante do medicamento. Entretanto, essas afirmações são baseadas em estudos de qualidade metodológica limitada, com ausência de cegamento inclusive para a mensuração de alguns desfechos, viés de atrito e viés corporativo. Por conta disso, a certeza em relação às afirmações previamente enunciadas é baixa e a força de recomendação, fraca.
Mesmo que nossa apreciação da qualidade da evidência fosse menos criteriosa, a questão da custo-efetividade da intervenção é basilar para a formação da conclusão técnica aqui apresentada. É razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - Clinical manifestations, diagnosis, and grading of acute graft-versus-host disease. UpToDate [Internet]. [citado 6 de julho de 2023]. Disponível em: Clinical manifestations, diagnosis, and grading of acute graft-versus-host disease - UpToDate
2 - Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med.2010;363(22):2091-2101. 4.Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. Blood 1986;67:1172-5.
3 - Treatment of acute graft-versus-host disease - UpToDate [Internet]. [citado 6 de julho de 2023]. Disponível em: Treatment of acute graft-versus-host disease - UpToDate
4 - Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:389-401 e1.
5 - Ministério da Saúde. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão pós transplante de Medula Óssea. Dezembro/2016. Disponivel em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/PCDT_Imunossu pressao_TransplanteMedulaOssea_CP2016.pdf, Acesso em 05/07//2023.
6 - ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/jakavi-ruxolitinibe-nova-indicacao, acesso em 06/07/2023
7 Ruxolitinib (systemic): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 6 de julho de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ruxolitinib-systemic-drug-information?search=ruxolitinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~43&usage_type=panel&display_rank

=1&showDrugLabel=true
8 Zeiser R., et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia (2015) 29, 2062-2068.
9 Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen YB, Fazal S, Dawkins FW, Arbushites MC, Tian C, Connelly-Smith L, Howell MD, Khoury HJ. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. Blood. 2020 May 14;135(20):1739-1749. doi: 10.1182/blood.2020004823. PMID: 32160294; PMCID: PMC7229262.
10. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, Szer J, Wagner EM, Zuckerman T, Mahuzier B, Xu J, Wilke C, Gandhi KK, Socié G; REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1800-1810. doi: 10.1056/NEJMoa1917635. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32320566.
11. National Institute for Health and Care Excellence. (2022). Ruxolitinib for treating acute graft versus host disease refractory to corticosteroids (terminated appraisal). Disponível em: Advice | Ruxolitinib for treating acute graft versus host disease refractory to corticosteroids (terminated appraisal) | Guidance | NICE
12. Ruxolitinib | CADTH [Internet]. . Disponível em: ruxolitinib | CADTH

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente de 23 anos submetido a transplante de medula óssea alogênico em junho de 2023 em decorrência de leucemia linfoblástica aguda. Atualmente, apresenta doença do enxerto contra hospedeiro crônica e vem em uso de ciclosporina e corticoterapia, sem tolerar redução de dose de corticoide. Neste contexto, pleiteia ruxolitinibe para o manejo de DECH.
A doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) é uma complicação comum ao transplante alogênico de células hematopoiéticas e é caracterizada por distúrbios multissistêmicos. A DECH ocorre quando as células imunológicas transplantadas de um doador não idêntico (o enxerto) reconhecem o receptor do transplante (o hospedeiro) como estranho, iniciando assim uma reação imune que causa doença no receptor do transplante (1). Dessa forma, a doença só acontece em transplantes alogênicos aparentado e não aparentado, principalmente.
A incidência varia de 40% a 70%, dependendo do tipo de transplante. No transplante alogênico aparentado, a incidência é menor. Já no transplante não aparentado, vindo de bancos internacionais, a incidência é maior e geralmente mais grave (2). As manifestações clínicas da DECH costumam acometer a pele, mucosas, trato gastrointestinal e fígado, mas quase todos os sistemas de órgãos podem ser afetados (1). O diagnóstico de DECH cutânea e hepática pode ser feito clinicamente em pacientes com apresentação clássica, mas para DECH intestinal e todos os outros casos, o diagnóstico deve ser confirmado por biópsia de tecido (3).
A indicação para o tratamento sistêmico depende da magnitude, extensão ou intensidade do acometimento (4). O tratamento sistêmico inclui imunossupressores tais como os inibidores de calcineurina e corticosteróides entre outras opções (5).