



NOTA TÉCNICA NÚMERO 432

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0231193-09.2020.8.06.0001

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

24/06/2020

Data do Parecer: 18/07/2020

SUMÁRIO

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



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **rituximabe** em associação ao protocolo CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e metotrexato alternado com etoposídeo, ifosfamida e citarabina) para paciente de 52 anos com o diagnóstico de linfoma de Burkitt em axila esquerda.

2) Considerações teóricas

O linfoma de Burkitt é um subtipo altamente agressivo de linfoma não-Hodgkin de células B. Corresponde a cerca de 3% do total de linfomas não-Hodgkin. Vários regimes intensivos de tratamento são utilizados no manejo da doença, todos os quais incorporam terapia sistêmica associada a terapia dirigida para o sistema nervoso central. Um dos regimes mais amplamente usados é denominado CODOX-M/IVAC, que utiliza os quimioterápicos ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e metotrexato em alta dose alternados com ifosfamida, etoposídeo e citarabina. As taxas de resposta completa com esse regime são de aproximadamente 75% a 85%, e cerca de 65% dos doentes tratados são curados.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe está associado a ganho de sobrevida quando adicionado à quimioterapia padrão em pacientes com linfoma de células B de baixo grau ou linfoma difuso de grandes células B. Por outro lado, as evidências para incorporar rituximabe ao tratamento do linfoma de Burkitt são mais escassas.

Rituximabe foi associado a Hyper-CVAD em 28 portadores de linfoma de Burkitt, entre os quais resposta completa foi observada em 24 (86%) e resposta parcial em 3 (11%) [THOMAS et al, 2006]. A sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 3 anos foram de 88% e 89%, respectivamente. Em comparação indireta com controles históricos, a sobrevida global de 80% a 90% encontrada com rituximabe



parece superior às taxas de 50% a 60% vistas com Hyper-CVAD sem rituximabe. Em um reporte com seguimento maior, a sobrevida em 4 anos com Hyper-CVAD associada a rituximabe foi de 75%. Mais uma vez, os resultados foram favoráveis em comparação com dados históricos com Hyper-CVAD exclusivo, sobretudo no grupo com idade superior a 60 anos, no qual a sobrevida global foi de 72% em comparação com 19% no grupo controle histórico.

Alguns grupos têm incluído rituximabe no protocolo CODOX-M/IVAC. Relato com 23 pacientes revelou resultados favoráveis do rituximabe na dose de 375 mg/m² aplicado no D1 e D10 de cada ciclo de tratamento [MOHAMEDBHALI et al, 2011]. Nesse estudo, resposta completa foi obtida em 70% a 80% dos casos, com sobrevida global de 83% após seguimento mediano de 34 meses. Em uma análise retrospectiva com 80 pacientes tratados com CODOX-M/IVAC, dos quais metade usou rituximabe em associação, a adição do agente anti-CD20 resultou em diminuição do risco de recorrência (3/40 versus 13/40; p=0,01). Após três anos, os dados de sobrevida livre de progressão (74% versus 61%) e de sobrevida global (77% versus 66%) foram numericamente superiores entre os pacientes que usaram rituximabe, mas não se atingiu significância estatística na comparação. Não se observou aumento significativo da toxicidade nesse pequeno grupo de pacientes [BARNES et al, 2011]

Estudo prospectivo randomizado para linfoma de Burkitt com quimioterapia intensa de curta duração com o regime LMB ± rituximabe mostrou um aumento estatisticamente significativo da sobrevida livre de eventos em três anos com a adição do anticorpo anti-CD20 (75% versus 62%), com toxicidade manejável [RIBRAG et al, 2016].

Apesar das evidências limitadas, as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network*, principal órgão de padronização de condutas oncológicas nos EUA, passaram a recomendar a associação do rituximabe à quimioterapia em pacientes com linfoma de Burkitt [NCCN, 2020].

Em resumo, as evidências que indicam benefício da associação de rituximabe ao tratamento de primeira linha do linfoma de Burkitt têm qualidade limitada, por consistirem principalmente de estudos de pequena dimensão, retrospectivos e sem randomização. O único estudo prospectivo realizado combinou rituximabe ao esquema



LMB, não ao regime CODOX-M/IVAC. O nível de evidência que justifica a incorporação do rituximabe ao CODOX-M/IVAC é baixo, portanto. Por outro lado, os estudos realizados até aqui apontam para maior benefício do tratamento com a adição do anti-CD20, incluindo maior potencial de cura. Isto motivou a recomendação do uso do rituximabe pelas diretrizes do NCCN em casos como o da parte autora.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	MABTHERA®
Princípio ativo	Rituximabe
Registro ANVISA	101000548
Vencimento do registro	06/2028
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Sim
Apresentação	Solução com 100 mg, 500 mg, 1400 mg ou 1600 mg
Laboratório	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia; pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP; pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia - Pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução. - Em combinação com metotrexato para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF). - em combinação com quimioterapia para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento. - em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento das seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM). - tratamento de pacientes com pênfigo vulgar (PV) moderado a grave.

*<https://consultas.anvisa.gov.br> (BRASIL, ANVISA 2020) (Acesso 16 jul 2020)



Não há indicação em bula para o uso do rituximabe em pacientes com linfoma de Burkitt.

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

A CONITEC avaliou a incorporação do rituximabe ao SUS no tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células, de linfoma não Hodgkin do tipo folicular e de artrite reumatoide. Não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação da rituximabe ao SUS para pacientes com linfoma de Burkitt, conforme informações obtidas no site da CONITEC (última atualização: 18 de julho de 2020; <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica>).

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

O SUS oferece estratégia de cuidado conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para Linfoma Difuso de Grandes Células B e Linfoma Folicular, mas não tem publicação sobre o tratamento de Linfoma de Burkitt.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O seguinte procedimento da tabela do SUS é compatível com o tratamento de primeira linha do linfoma de Burkitt:

03.04.06.007-0 – Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/
Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 1ª linha

Devido a seu custo, o rituximabe não é disponibilizado pelo SUS para a doença. Consta na Relação de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde (RENAME), mas devido à aprovação pela CONITEC para o tratamento de outras condições hematológicas ou para artrite reumatoide, doenças para as quais as



evidências clínicas são mais sólidas. O SUS fornece, por outro lado, quimioterapia convencional, como o esquema CODOX-M/IVAC.

Não há uma lista específica de medicamentos para o tratamento de câncer no SUS. O cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs ou CACONs) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Os serviços de atendimento oncológico devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, incluindo procedimentos diagnósticos, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos.

O fornecimento de medicamentos oncológicos pelo SUS é realizado através de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC). A tabela de APAC não faz referência a medicamentos ou esquemas terapêuticos específicos, mas a situações tumorais e a indicações de tratamento, conforme codificado pelo Ministério da Saúde. No Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM dos SUS (SIGTAP; <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>) é possível ter acesso à codificação citada. Compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia - público ou privado, com ou sem fins lucrativos - o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

A APAC referente à quimioterapia de primeira linha do linfoma de Burkitt remunera ao serviço oncológico o valor de R\$ 2.300,00 por mês de tratamento, valor que deve ser suficiente, em teoria, para cobrir os custos de medicamentos e das demais medidas relacionadas à assistência integral do paciente, incluindo custos de administração, atendimentos de urgência, medidas de suporte e cuidados paliativos. Esse valor é insuficiente para cobrir os custos do rituximabe (ver abaixo).

8) Custo do tratamento

Segundo o médico assistente, o rituximabe deve ser utilizado na dose de 375 mg/m² no D1 e D11 do regime CODOX, por dois ciclos, e no D1 do regime IVAC,



também por dois ciclos. Dada a área de superfície corpórea do paciente, a dose equivaleria a 1 frasco de 500 mg e 3 frascos de 100 mg por dia de uso, por um total de seis dias.

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 01/07/2020 e acessada em 16/07/2020 (BRASIL, ANVISA, 2020).

Rituximabe (similar de menor custo)	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento completo
	PF	PMC	PMVG [#]	
TRUXIMA (CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE FARMACEUTICOS DO BRASIL) 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML	3.443,60		2.751,78	16.510,68
TRUXIMA (CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE FARMACEUTICOS DO BRASIL) 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 FA VD TRANS X 10 ML	1.158,00		925,36	16.656,48
Tratamento completo	-	-	-	33.167,16

Rituximabe (medicamento de referência)	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento completo
	PF	PMC	PMVG [#]	
MABTHERA (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS) 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FR VD TRANS X 50 ML	7.051,93		5.635,20	33.811,20
MABTHERA (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS) 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 FR VD TRANS X 10 ML	2.825,04		2.257,49	40.634,82
Tratamento completo	-	-	-	74.446,02

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)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora.

9) Conclusões

O linfoma de Burkitt é um subtipo altamente agressivo de linfoma não-Hodgkin de células B. Com o tratamento disponível no SUS (CODOX-M/IVAC), as taxas de resposta completa são de aproximadamente 75% a 85%, e cerca de 65% dos doentes tratados são curados. Evidência retrospectiva e de pequena dimensão sugere que a adição do rituximabe ao esquema CODOX-M/IVAC poderia reduzir o risco de recidiva de 30% para 7%, sem impacto significativo em sobrevida documentado. Estudos associando o rituximabe a outros esquemas de quimioterapia sugerem um aumento de sobrevida em longo prazo para aproximadamente 75%. Devido à baixa qualidade da evidência, a indicação do rituximabe neste cenário é considerada *off-label*. Ainda assim, diretrizes médicas têm recomendado que o medicamento seja incorporado ao tratamento de pacientes com linfoma de Burkitt, devido à gravidade da doença.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) Há evidências científicas da eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de *off label*? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Sim, há evidências científicas, ainda que de qualidade reduzida. A indicação do rituximabe é considerada *off label* nesse cenário. O índice de cura com quimioterapia exclusiva é de cerca de 65%; com a adição de rituximabe, dados retrospectivos sugerem que a taxa de cura poderia ser aumentada para aproximadamente 75%, embora esse dado deva ser interpretado com cautela devido à baixa qualidade da evidência médica. O rituximabe é contraindicado para pacientes com



hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a proteínas murinas ou a qualquer um dos seus excipientes; para indivíduos com infecções ativas e graves; para doentes em estado gravemente imunocomprometido; e para pacientes com insuficiência cardíaca grave. Não há informação sobre contraindicação para a parte autora.

b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, o ECOG ou o escore de magnitude de benefício clínico da Sociedade Europeia de Oncologia Médica, do estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

O regime de quimioterapia proposto é recomendado em pacientes com ECOG 0 a 2. Não há informação sobre o escore de desempenho ECOG da parte autora.

c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Sim. O regime CODOX-M/IVAC é fornecido pelo SUS e não foi utilizado pela parte autora. Na indisponibilidade da associação do rituximabe à quimioterapia, o paciente será tratado com quimioterapia convencional exclusiva.

d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora sua saúde e qualidade de vida? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Evidências de qualidade científica limitada indicam que o fármaco prescrito pode aumentar a sobrevida e a taxa de cura pela doença. Não há informação sobre qualidade de vida nos estudos clínicos disponíveis.

e) O fármaco tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Sim, tem registro na ANVISA. Não há recomendação em bula para a terapia de linfoma de Burkitt. É disponibilizado pelo SUS para outras doenças, mas não para linfoma de Burkitt.



f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia ou quimioterapia teria a mesma eficácia do que o fármaco requerido?

Sim. Quimioterapia com o regime CODOX-M/IVAC é um tratamento ativo e fornecido pelo SUS.

g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficácia e eficiência do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Não há fármaco que substitua o rituximabe com esta indicação. Na indisponibilidade do rituximabe, o paciente será tratado com quimioterapia exclusiva (CODOX-M/IVAC). Especialistas têm apontado que a eficácia do tratamento é superior com a adição do rituximabe, embora a qualidade dos estudos que endossam essa conclusão seja limitada.

h) Havendo tratamento oficial disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Ver resposta ao item (g), acima.

i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente, observadas as quantidades referidas na prescrição do médico assistente?

O custo completo do tratamento, calculado a partir do custo do medicamento similar de menor valor, é de R\$ 33.167,16. Com o medicamento de referência, o custo aumenta para R\$ 74.446,02.

j) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?



Não se pode dizer que o medicamento é imprescindível. O tratamento oferecido pelo SUS oferece boa eficácia contra a doença. O medicamento solicitado é considerado *off label* neste cenário. Evidências de qualidade limitada apontam para melhor taxa de cura com a adição do rituximabe à quimioterapia, o que o fez ser incorporado às recomendações de órgãos internacionais. Contudo, o benefício da associação de rituximabe ao regime CODOX-M/IVAC, como solicitado pelo médico assistente, não foi confirmado em estudo randomizado.

11) Referências

1. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1859-1864.
2. Brasil. Agência Nacional e Vigilância Sanitária (ANVISA) – Consulta de produtos. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000202119750/?nomeProduto=mabthera>. Acesso em 16 de julho de 2020.
3. Brasil. Agência Nacional e 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/374947/5932738/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_07_v1.pdf/041d92c5-e6f8-458f-b176-a2f9ea9a3ac2. Acesso em 16 de julho de 2020.
4. Mohamedbhai SG, Sibson K, Marafioti T, et al. Rituximab in combination with CODOX-M/IVAC: a retrospective analysis of 23 cases of non-HIV related B-cell non-Hodgkin lymphoma with proliferation index >95%. *Br J Haematol.* 2011;152(2):175-181.
5. National Comprehensive Cancer Network: B-Cell Lymphoma. NCCN Guidelines Version 2.2020. Acessado em
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf



6. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acesso em 16 de julho de 2020.
7. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10036):2402-2411.
8. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106(7):1569-1580.