Nota Técnica 99366

Data de conclusão: 06/10/2022 18:30:56

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caçapava do Sul/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 Cachoeira do Sul

Tecnologia 99366

CID: D46.9 - Síndrome mielodisplásica, não especificada

Diagnóstico: Síndrome mielodisplásica, não especificada

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: .

Posologia: rituximabe 8 frascos aplicar 620 mg intravenoso por dose em 4 doses distintas nos dias -42, -35, -28 e -21 antes do transplante.
imunoglobulina G humana 5 gramas, 25 frascos. Aplicar 24 gramas por 5 dias consecutivos entre os dias -21 e -17 antes do transplante.

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? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não há

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

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: Os preparados de imunoglobulina humana são feitos a partir de um pool do plasma de doação de até 1.000 doadores, purificado de maneira que não tenha conservantes que acumulem nos tecidos dos pacientes, contenha IgG altamente purificada e seja polivalente (capaz de se ligar a diversos antígenos). Ela é usada como forma de repor IgG entre pacientes que apresentam deficiências primárias (exemplo, imunodeficiência comum variável) ou secundária de imunoglobulinas (após quimioterapia ou transplante alogênico de medula óssea), como forma de prevenir infecções. Sua ação imunomoduladora é empregada na supressão de resposta imune em doenças como as neuropatias inflamatórias e na púrpura trombocitopênica imune (8). Entre os seus efeitos adversos comuns ou que causam preocupação estão as reações infusionais alérgicas e febris, cefaleia, insuficiência renal aguda (nos produtos com alto conteúdo de dextrose) e tromboses (6). O rituximabe é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua sobre o antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros (9).
Não foram encontrados estudos comparativos que avaliaram diferentes protocolos de dessensibilização. Foram encontradas diversas experiências de um ou mais centros que realizam transplantes de medula óssea que serão resumidas a seguir.
Experiência de dois centros americanos reportou 37 casos de pacientes portadores de DSA que foram submetidos a procedimento de dessensibilização (10). Este protocolo consistia em plasmaferese (PE) em dias alternados por 3 sessões do D-15 ao D-11, rituximabe 375 mg/m² dose única D-10 e imunoglobulina humana 1 g/Kg D-9 seguido da admissão hospitalar, início do regime de condicionamento e infusão do enxerto de células tronco hematopoiéticas. A incidência cumulativa de enxertia neutrofílica foi de 75% em 28 dias entre estes pacientes, em um grupo controle de 345 pacientes consecutivos não portadores de DSA este índice foi de 90,4%. Contraintuitivamente, o índice de mortalidade não relacionada à recaída em 1 ano (NRM), foi menor entre os portadores de DSA (17,4%) quando comparado com o grupo controle (28,8%).
Em outro estudo publicado por Chang e colaboradores, 55 pacientes portadores de DSA que receberam enxerto com mismatch e realizaram rituximabe como dessensibilização em dose única do D-3 do procedimento, a coorte A (11). Os desfechos dessa coorte foi comparada com uma coorte ajustada (matched paired analysis) de pacientes sem DSA (n = 110), a coorte B, e uma coorte de pacientes com DSA (n = 22) que não receberam nenhum protocolo de dessensibilização, a coorte C. Esta coorte de indivíduos apresentava intensidade de DSA moderada (MFI 2.000-10.000). O índice de função pobre do enxerto e falha de enxertia foi 5%, 1% e 27% para as coortes A, B e C, respectivamente.
Com base na prescrição médica e após consulta à tabela CMED das formulações menos onerosas de imunoglobulina humana (Hemobras®) e do rituximabe (Truxima®) elaboramos a tabela que estima o custo total do tratamento. Todavia, não encontramos na literatura médica pertinente a pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea que corroborassem as doses prescritas ao paciente. A evidência médica corrente reporta o uso de 1 g/Kg de IVIG (6,10) e de dose única de rituximabe de 375 mg/m² (6,10,11). Com base nessas doses, o custo total do tratamento seria de R$ 25.714,40.
Não foram encontradas análises de custo efetividade para o cenário do caso em tela, também

não foram encontradas recomendações da CONITEC ou de agência de avaliação de tecnologia em saúde governamentais (NICE, SMC ou CADTH) a respeito do tema.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos índices de DSA e viabilização de terapia curativa para doença de base, SMD.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O transplante alogênico de medula óssea é alternativa curativa para a condição de saúde da parte autora, todavia, a presença de anticorpos do doador (DSA) está associada a um aumento dos índices de falha de enxertia e mortalidade não relacionada a recaída (NRM). O uso de protocolos de dessensibilização são aceitáveis na ausência de outro doador disponível. Todavia, considerando a situação da parte autora, candidata a um transplante alogênico de medula óssea, não se encontra referências adequadas que corroborem as doses pleiteadas no presente processo.

Há evidências científicas? Sim

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

Justificativa: Com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

Referências bibliográficas:
1. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 1o de outubro de 2020;383(14):1358–74.
2. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. novembro de 2020;95(11):1399–420.
3. HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [citado 4 de setembro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hla-haploidentical-hematopoietic-cell-transplantation?search=haploidentical%20HSCT&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. junho de 2008;14(6):641–50.
5. Kongtim P, Ciurea SO. Who is the best donor for haploidentical stem cell transplantation? Semin Hematol. julho de 2019;56(3):194–200.
6. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, Kongtim P, Malki MA, Fuchs E, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant. maio de 2018;53(5):521–34.
7. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 1o de agosto de 2015;21(8):1392–8.

8. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 21 de setembro de 2021]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=hizentra
9. 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
10. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, Zou J, Aung FM, Rondon G, et al. Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation. Blood Adv. 19 de outubro de 2021;5(20):4031–43.
11. Chang YJ, Xu LP, Wang Y, Zhang XH, Chen H, Chen YH, et al. Rituximab for desensitization during HLA-mismatched stem cell transplantation in patients with a positive donor-specific anti-HLA antibody. Bone Marrow Transplant. julho de 2020;55(7):1326–36.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é de paciente portadora de síndrome mielodisplásica (conforme Evento 1, LAUDO 7, Página 2), com diagnóstico estabelecido há cerca de 1 ano. Está utilizando o medicamento decitabina (vide Evento 8, EXMMED 4, Página 1). A parte autora apresenta necessidade de transfusões com regularidade devido às citopenias determinadas pela SMD. No presente momento está sendo-lhe proposto tratamento com transplante alogênico de medula óssea, terapia com intenção curativa, todavia, como apresenta anticorpos específicos para os leucócitos do doador (DSA) selecionado para o procedimento (concluídos que se trata de transplante haploidêntico), pleiteia terapia com imunoglobulina humana e rituximabe como estratégia para eliminar estes anticorpos (estratégia essa também chamada de protocolo de 'dessensibilização').
Síndrome mielodisplásica (SMD) refere-se a um conjunto de neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação anômala de células precursoras do sangue causadas por alterações citogenéticas recorrentes que provocam citopenias (ou seja, anemia, trombocitopenia e/ou neutropenia em graus variados) e alterações morfológicas nas células do sangue (displasias). Essa doença também é caracterizada pelo risco de transformação em leucemia mielóide aguda ou evolução clonal. Acomete preferencialmente homens, com uma incidência anual estimada entre 4 a 5 casos por 100.000 habitantes. A idade é um fator de risco importante e a incidência anual pode chegar a mais de 50 casos por 100.000 habitantes entre aqueles com mais de 80 anos e mediana de idade ao diagnóstico de 70 anos (1).
O diagnóstico é estabelecido por meio da avaliação clínica de paciente com citopenia inexplicada e exames complementares como hemograma, biópsia de medula óssea, mielograma e cariótipo (1,2). O prognóstico desses pacientes é muito variado, sendo a classificação de risco definida pela chance de evolução clonal e óbito. Existem diversos instrumentos para estimar o prognóstico desses pacientes e o mais utilizado é o International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R), que leva em conta a intensidade das citopenias, a porcentagem de blastos na medula óssea e as alterações citogenéticas (1,2), e sendo a sobrevida mediana estimada de 8,8 anos, 5,3 anos, 3 anos, 1,6 anos e 0,8 anos para os estratos de muito baixo risco, baixo risco, risco intermediário, alto risco e muito alto risco respectivamente (1).

O tratamento atual das SMD de baixo risco, IPSS-R < 3,5, consiste em seguimento vigilante, transfusões, terapia de quelação de ferro, agentes estimulantes da eritropoiese como a epoetina alfa e imunossupressão (2). Entre pacientes com doença de alto risco, IPSS-R > 3,5, o tratamento consiste no uso em hipometilantes (como a azacitidina e a decitabina) ou terapia de indução (combinação de daunorrubicina e arabinosídeo-C) seguido de transplante alogênico de medula óssea para pacientes candidatos (2).

Tendo em vista a diminuição do tamanho das famílias, a chance de um paciente portador de malignidade hematológica dispor de um doador aparentado ou não aparentado HLA idêntico de células tronco hematopoiéticas é de 25-30% (3). O transplante haploidêntico de medula óssea tornou-se amplamente viável ao redor do mundo com o desenvolvimento de plataforma de imunossupressão intensa baseada em 3 medicamentos (ciclofosfamida em altas doses, micofenolato e tacrolimo) em Baltimore (3,4). Este método apresentou ser vantajoso em comparação com outras modalidades existentes (como a depleção de linfócitos T ex vivo e a estratégia GIAC) por ser uma tecnologia simples (medicamentos) e de custo relativamente baixo (3,4). Todavia na presença de DSA o risco relacionado ao procedimento torna-se excessivo, uma vez que até um terço (5,6) dos pacientes nesta situação apresentam falha primária de enxertia, situação extremamente grave associada a uma alta mortalidade (5–7).