Nota Técnica 208000

Data de conclusão: 25/03/2024 14:39:06

Paciente

Idade: 79 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre.

Tecnologia 208000

CID: C85.7 - Outros tipos especificados de linfoma não-Hodgkin

Diagnóstico: C85.7 Linfoma não-Hodgkin.

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: Via oral

Posologia: Rituximabe, 1 ampola de 500mg + 2 ampolas de 100mg, aplicar 648mg EV 1x a cada 21 dias por 6 ciclos. 1 aplicação = 1 ciclo.

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não para a indicação relacionada pela parte autora.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide a tabela 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 (11). Entre os efeitos adversos que podemos observar com o seu uso estão as reações infusionais, citopenias (especialmente neutropenia) e hipogamaglobulinemia.
Estudo de fase III avaliou o uso de Rituximabe em combinação com poliquimioterapia entre pacientes com Linfomas Não Hodgkin de células B (entre eles Linfoma Folicular, Linfoma de Células do Manto, Linfoma Linfoplasmacítico e Linfoma Linfocítico de Pequenas Células B) em situação de recaída ou refratariedade (12). Os pacientes foram randomizados a receber fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrone (FCM) de maneira combinada ou não ao anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituximabe na dose de 375 mg/m² por até 6 ciclos (12). Tendo em vista as características inerentes a infusão de Rituximabe tratou-se de um estudo aberto. Um total de 148 participantes foram incluídos no estudo, as taxas de resposta completa foram maiores no grupo Rituximabe (33% vs 13%, p = 0,005). Após seguimento mediano de 18 meses, a mediana de sobrevida geral foi de 16 meses no grupo intervenção e 10 meses no grupo controle (p = 0,03). Importante frisar que os respondedores participantes deste estudo foram submetidos a uma segunda randomização a receber manutenção com Rituximabe ou observação clínica.
Estudo clínico publicado em 2016 (13) avaliou a adição de rituximabe ao esquema de quimioterapia combinado de fludarabina e ciclofosfamida por até 8 ciclos, de maneira randomizada. O grupo intervenção apresentou taxas mais altas de resposta objetiva ao tratamento (73% vs. 68%) e resposta completa (52% vs. 39%). Neste estudo a adição de rituximabe determinou uma redução do risco de óbito de 31% (HR 0,69; IC95% 0,54 a 0,90), sendo a sobrevida geral em 2 anos 9% maior no grupo intervenção.
Meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados de 2007 (14) avaliou a adição de rituximabe a protocolo de indução no tratamento de Linfomas Indolentes (Linfoma Folicular e Linfoma de Células do Manto). Neste estudo o hazard ratio para controle oncológico da doença foi 0,62 (IC95% 0,55 a 0,71) e para sobrevida geral foi 0,65 (IC95% 0,54 a 0,78).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida geral e aumento das taxas de resposta completa.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Embora existam poucas evidências sobre o uso de rituximabe na condição

clínica específica do paciente, essa situação é esperada por tratar-se de doença rara. As limitadas evidências disponíveis apontam para maior taxa de resposta e maior taxa de sobrevida livre de doença com uso do esquema proposto. Ainda, agências internacionais recomendaram a o rituximabe como tecnologia provavelmente custo-efetiva, e o rituximabe já está incorporado ao SUS para tratamento de outras neoplasias do sistema linfático.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Arnold S Freedman, Jonathan W Friedberg, Jon C Aster. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma - UpToDate. In Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.; Disponívelem:https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma

2. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up?. Ann Oncol. 1o de janeiro de 2020;31(1):17–29.

3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1a e 2a linha. [Internet]. 2013. Disponível em: **https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/relatorio_rtx_linfomafolicular_81-final.pdf**

4. Ne A, Mj N, Ab M. Rituximab: current status as therapy for malignant and benign hematologic disorders. Biodrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther. 1o de abril de 2012;26(2):71–82.

5. Santos TS dos, Tavares RS, Farias DLC de. Splenic marginal zone lymphoma: a literature review of diagnostic and therapeutic challenges. Rev Bras Hematol E Hemoter. junho de 2017;39:146–54.

6. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Kontopidou FN, Yiakoumis X, Kokoris SI, Dimitriadou EM, Dimopoulou MN, Moschogiannis M, Korkolopoulou P, Kyrtsonis MC, Siakantaris MP, Papadaki T, Tsaftaridis P, Plata E, Papadaki HE, Vassilakopoulos TP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. Oncologist. 2013;18(2):190-7. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0251. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23345547; PMCID: PMC3579603.

7. Else M, Marín-Niebla A, de la Cruz F, Batty P, Ríos E, Dearden CE, Catovsky D, Matutes E. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. Br J Haematol. 2012 Nov;159(3):322-8. doi: 10.1111/bjh.12036. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23016878.

8. Iannitto E, Luminari S, Tripodo C, Mancuso S, Cesaretti M, Marcheselli L, et al. Rituximab with cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposomal doxorubicin and prednisone as first-line treatment for splenic marginal zone lymphoma: a Fondazione Italiana Linfomi phase II study. Leuk Lymphoma. 2 de dezembro de 2015;56(12):3281–7.

9. Iannitto E, Bellei M, Amorim S, Ferreri AJM, Marcheselli L, Cesaretti M, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. Br J Haematol. dezembro de 2018;183(5):755–65.

10. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. Cancer.

2006;107(1):125–35.
11. Tarella C, Arcaini L, Baldini L, Barosi G, Billio A, Marchetti M, et al. Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation Guidelines for the Management of Indolent, Nonfollicular B-Cell Lymphoma (Marginal Zone, Lymphoplasmacytic, and Small Lymphocytic Lymphoma). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 1o de fevereiro de 2015;15(2):75–85.
12. CADTH. Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. :20.
13. Recommendations | Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 6 de junho de 2021]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/NG52/chapter/Recommendations#management-of-diffuse-large-bcell-lymphoma

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Justificativa para a prescrição:
Trata-se de paciente portador de linfoma de células do manto, diagnosticado por imunofenotipagem em maio/23. Conforme laudo médico, paciente está em uso de quimioterapia (ciclofosfamida + vincristina + prednisona) e pleiteia associação com rituximabe para potencializar resposta quimioterápica.
O Linfoma de Células Manto (LCM) é um linfoma não Hodgkin de células B maduras com curso clínico variável. Do ponto de vista genético ela se caracteriza pela translocação dos cromossomos 11 e 14, o que determina a ativação da proteína ciclina D1 e a proliferação descontrolada das células malignas (1). Os órgãos e tecidos comumente acometidos, nesta forma de linfoma, são os linfonodos, medula óssea e baço, além de sistema nervoso central, tecido musculoesquelético e trato gastrointestinal. Cerca de 7% de todos os linfomas não-Hodgkin são LCM, sua incidência estimada em países desenvolvidos é de até 8 casos para cada 1.000.000 de habitantes ao ano. É uma doença de idosos e a idade mediana ao diagnóstico é 68 anos, também é mais frequente em homens (¾ de todos os casos) (2).
Trata-se de neoplasia agressiva e com alto potencial de recaída seu diagnóstico é baseado em uma combinação de características clínicas e laboratoriais. A suspeita clínica incide em pacientes com linfadenopatia extensa, esplenomegalia e sintomas gastrointestinais. Morfologia na biópsia de linfonodo, tecido ou medula óssea, imunofenotipagem típica em citometria de fluxo e/ou imuno-histoquímica e detecção da expressão de ciclina D1 ou translocação t(11;14) no contexto da proliferação de células B maduras compõem os critérios diagnósticos de acordo com o guideline da National Comprehensive Cancer Network (NCCN).(3)
O tratamento é escolhido de acordo com o status de performance da saúde geral do paciente (ECOG) (1,4). De maneira simplificada, pacientes com idade menor do que 65 anos e bom desempenho recebem terapia intensiva (protocolo 'Nórdico' ou R-CHOP intercalado com arabinosídeo C em altas doses) seguido de transplante autólogo de medula óssea. Pacientes com idade maior do que 65 anos e/ou status de performance inadequado recebem esquema de quimioterapia convencional baseado em R-CHOP ou R-Bendamustina, ou mesmo esquemas de quimioterapia menos intensivos (4–6) seguidos de terapia de manutenção, conforme disponibilidade (por exemplo lenalidomida, rituximabe, interferon) (5,7–9). Em geral, terapias de manutenção prolongam a sobrevida

livre de progressão e, entre pacientes que não receberam TMO autólogo em primeira linha, prolongam também sobrevida geral.
No cenário da doença recaída/refratária o tratamento também depende da idade e do status de performance do paciente. O tratamento pode envolver quimioterapia de resgate e inibidores da tirosino quinase de Bruton como o ibrutinibe e o acalabrutinibe. Pacientes selecionados, que apresentam um bom controle oncológico com terapia de resgate e com doador compatível, podem receber transplante alogênico de medula óssea (5,10) para consolidação terapêutica com intenção curativa.