# Nota Técnica 298021

Data de conclusão: 07/01/2025 13:54:02

## Paciente

**Idade:** 71 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:** 6ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 298021

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

**Diagnóstico:** Outros tipos especificados de 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:** EV

**Posologia:** Rituximabe 500mg/ml - 12 frascos: aplicar 500mg (1 frasco), endovenoso a cada 8 semanas, por 12 ciclos; 100mg/10ml - 24 frascos: aplicar 200mg (2 frascos), endovenoso, a cada 8 semanas, por 12 ciclos. Dose total necessária para cada ciclo: 700mg.

**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.

Como terapia de manutenção para tratamento de linfoma de células do manto, este medicamento foi testado em ensaio clínico randomizado de fase III conduzido por Kluin-Nelemans et al (5) em 2012. Neste estudo, pacientes não candidatos a um transplante autólogo de medula óssea em primeira linha, porém capazes de receber quimioterapia convencional, foram randomizados a receber terapia de indução com os esquemas R-FC ou R-CHOP. Em seguida os pacientes que apresentaram respostas completas foram randomizados a receber terapia de manutenção com rituximabe 375 mg/m² a cada 2 meses por via endovenosa ou interferon alfa 3.000.000 UI, 3 vezes por semana, por via subcutânea pelo período de 2 anos. Ajustes de dose eram previstos conforme toxicidade dos tratamentos.

Entre os 560 pacientes randomizados para terapia de indução o esquema R-CHOP demonstrou superioridade para o desfecho sobrevida geral (sobrevida geral em 4 anos 62% vs 47%, P=0,005) (5). Entre os 184 pacientes que receberam R-CHOP e que seguiram para randomização da terapia de manutenção, o rituximabe demonstrou benefício nos desfechos sobrevida livre de progressão (HR 0,55; IC95% 0,36 a 0,87; P=0,01) e sobrevida geral (sobrevida geral em 4 anos 87% - rituximab - vs 63% - interferon alfa, P=0,005) (3). Efeitos adversos hematológicos foram mais pronunciados no grupo de pacientes que recebeu interferon, enquanto que pacientes que receberam rituximabe apresentaram incidência maior de infecções porém sem maior repercussão clínica.

Adicionalmente, metanálise de 7 estudos (3 ensaios clínicos randomizados e 4 estudos observacionais) (7), que incluiu estudos com pacientes com diagnóstico de linfoma de células do manto no cenário de manutenção após remissão completa (em 1ª ou 2ª linha, tendo recebido ou não transplante autólogo de medula óssea), corrobora o benefício em sobrevida livre de progressão nestes diferentes cenários.

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| RITUXIMABE | 10 MG/ML SOL12 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 50 ML | | R$ 5.196,10 | R$ 62.353,20 |
| RITUXIMABE | 10 MG/ML SOL24 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 10 ML | | R$ 1.039,21 | R$ 24.941,04 |

Custo Total do Tratamento R$ 87.294,24

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em 05/03/2024. 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.

O Rituximabe é produzido por diversas empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em março de 2024, e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando os custos do tratamento proposto.
Não foram encontradas análises de custo-efetividade acerca do uso de Rituximabe no tratamento de Linfomas Não Hodgkin B por outras agências de saúde de países com sistema de saúde semelhantes ao nosso.
Ainda assim, estudo francês, entre pacientes com linfoma folicular, avaliou o uso da terapia de manutenção com rituximabe após 2 anos de seguimento. O horizonte de tempo da avaliação foi amplo, sendo utilizado métodos de extrapolação e modelagem (p.ex. Weibull) para esta estimativa. Neste estudo, o uso da terapia de manutenção com rituximab apresentou um ICER de € 7.612,00 por ano de vida ganho e € 8.729,00 por QALY ganho. Considerando-se um limiar de € 10.000,00 por QALY, identificou-se uma alta probabilidade desta forma de terapia ser custo-efetiva (12).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumentar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida geral.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** O presente tratamento apresenta evidência científica adequada de benefício não apenas em sobrevida livre de progressão, mas também, para sobrevida geral entre pacientes com Linfoma de Células do Manto que não receberam um auto-enxerto de medula óssea em primeira linha, condição na qual se encontra o paciente. O PCDT para tratamento de Linfoma Folicular CD20 não favorece o uso de terapia de manutenção baseado no fato de o benefício se limitar à sobrevida livre de progressão e não apresentar benefício em sobrevida geral (13). No entanto, conforme corroborado por pelo menos 1 ensaio clínico randomizado de boa qualidade (5,7), entre pacientes com Linfoma de Células do Manto a terapia de manutenção com rituximabe apresenta, sim, benefício em sobrevida geral.

**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.; Disponível em: 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. National comprehensive cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Mantle Cell Lymphoma – B-Cell Lymphomas. Version 5.2021
4. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Blood. 1o de janeiro de 2015;125(1):48–55.
5. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):520–31.
6. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [citado em 25 de março de 2024]. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/123/19/2944/32655/Randomized-trial-of-bendamustine-rituximab-or-R
7. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta?analysis [Internet]. [citado em 25 de março de 2024]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.25226
8. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, Evangelista A, Mian M, Tavarozzi R, et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021 Jan 1;8(1):e34–44.
9. Herold M, Haas A, Srock S, Neser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):1986–92.
10. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma | NEJM [Internet]. [cited 2021 Aug 26]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1306220
11. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado em 25 de março de 2024]. Available from: 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
12. Deconinck E, Miadi-Fargier H, Le Pen C, Brice P. Cost Effectiveness of Rituximab Maintenance Therapy in Follicular Lymphoma. PharmacoEconomics. 2010 Jan 1;28(1):35–46.
13. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT [Internet]. Ministério da Saúde. [citado em 25 de março de 2024]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt

**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 69 anos, portador de Linfoma de Células do Manto, diagnosticado em maio de 2023 através de biópsia e exame imuno-histoquimíco de tonsila palatina esquerda. Foi submetido a tratamento com quimioterapia, protocolo R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina) por seis ciclos, de julho de 2023 até outubro de 2023. Ao término do tratamento apresentou resposta total em avaliação PET-CT de reestadiamento, conforme relatório médico fornecido nos autos do processo. A parte pleiteante solicita o medicamento rituximabe como terapia de manutenção bimestral por 12 ciclos de duração, com objetivo de manutenção da resposta terapêutica obtida, o que está associado a prolongamento da sobrevida geral destes indivíduos.
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.