Nota Técnica 315580

Data de conclusão: 21/02/2025 03:22:17

Paciente

Idade: 73 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Marau/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 315580

CID: C85.9 - Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado

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 100 mg + 500 mg. Aplicar 600 mg via EV, 1x ao dia, a cada 21 dias, por 6 ciclos.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não informado

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 estão as reações infusionais, citopenias (especialmente neutropenia) e hipogamaglobulinemia.
A terapia de manutenção foi avaliada em 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). Os desfechos de interesse incluíram sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Metanálise avaliando desfechos de pacientes tratados após TCTH revelou que a manutenção com rituximabe melhorou tanto para SLP (HR = 0,33, IC 95% = 0,23-0,49) quanto para SG (HR de óbito = 0,35, IC 95% = 0,17-0,69), corroborando o benefício em sobrevida livre de progressão neste cenário.
Um estudo randomizado, de fase III, avaliou em 2012, 316 pacientes randomizados para receber rituximabe ou interferon alfa, sendo 274 incluídos na análise da terapia de indução (143 no grupo rituximabe e 131 no grupo interferon alfa). A duração da remissão foi significativamente maior no grupo rituximabe, reduzindo o risco de progressão ou morte em 45% (HR: 0,55; IC 95%: 0,36-0,87; P=0,01). Após 4 anos, 58% dos pacientes no grupo rituximabe ainda estavam em remissão, contra 29% no grupo interferon alfa. A sobrevida global em 4 anos não diferiu significativamente entre os grupos (79% vs. 67%; P=0,13), mas o rituximabe melhorou a sobrevida entre pacientes que receberam R-CHOP (87% vs. 63%; P=0,005), sem efeito significativo nos que receberam R-FC. O interferon alfa foi associado a mais efeitos adversos, como leucocitopenia, trombocitopenia e fadiga, enquanto o rituximabe teve mais infecções leves. A adesão foi maior no grupo rituximabe, com duração mediana da terapia de 25 meses, contra 7 meses no grupo interferon alfa. Após 1 ano, 49% dos pacientes interromperam a manutenção com interferon alfa, enquanto 28% interromperam o rituximabe após 4 anos (12).
O estudo citado acima, passou por uma atualização em 2018, buscando confirmar os resultados em longo prazo, com foco na eficácia e segurança do uso de manutenção de longo prazo com rituximabe. Após um acompanhamento médio de 8 anos para os 316 pacientes que responderam ao tratamento, a diferença significativa na sobrevida livre de progressão (PFS), relatada em 2012, entre rituximabe e interferon alfa (IFN) permaneceu evidente (mediana de PFS: 5,2 anos para rituximabe vs. 2,0 anos para IFN; P = 0,0109). Além disso, uma diferença na sobrevida global (OS) também foi observada, com mediana de 9,8 anos para rituximabe e 6,4 anos para IFN (P = 0,009). Pacientes tratados com R-CHOP apresentaram maior benefício com rituximabe, tanto na PFS (mediana de 5,4 anos para rituximabe vs. 1,9 anos para IFN; P < 0,001) quanto na OS (mediana de 9,8 anos para rituximabe vs. 7,1 anos para IFN; P = 0,0026). Uma análise de risco concorrente no grupo R-FC demonstrou que a manutenção com rituximabe teve um forte efeito em retardar a progressão da doença. No entanto, a incidência cumulativa de morte em remissão permaneceu elevada, atingindo 22% em 5 anos,

principalmente devido a infecções ou tumores secundários (13).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL12 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML		R$ 5.429,91	R$ 65.158,92

* 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.
O Rituximabe é produzido por diversas empresas. Com base na prescrição fornecida pela parte autora e, após consulta ao PMVG 17% da tabela CMED, em fevereiro de 2025, foi elaborada a tabela acima em que está totalizado o custo de 6 ciclos da tecnologia pleiteada e calculada com a opção mais econômica.
Não foram encontradas recomendações 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. Existem evidências econômicas acerca do uso de Rituximabe no tratamento dos Linfomas Não Hodgkin de Células B, todavia não encontramos análises de custo efetividade no cenário de terapia de manutenção.

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: O medicamento rituximabe apresenta benefício em desfechos de sobrevida global e controle de doença quando adicionado a quimioterapia convencional no tratamento do linfoma de células do manto. Esses resultados são derivados de revisão sistemática com metanálise de boa qualidade metodológica. Esse benefício também é encontrado na terapia de manutenção.
Além disso, há parecer favorável para a incorporação desse medicamento para o tratamento de outros tipos mais frequentes de linfoma. Não existem avaliações de custo-efetividade do uso dessa tecnologia para o tratamento do linfoma do manto, porém seus benefícios clínicos são semelhantes àqueles do tratamento dos outros linfomas.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. setembro de 2014;25:iii83–92.
2. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mantle cell lymphoma - UpToDate [Internet]. [citado 12 de fevereiro de 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mantle-cell-lymphoma?search=mantle%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~91&usage_type=default&display_rank=1#H2
3. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3.2016. In: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)
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. 9 de agosto de 2012;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 12 de fevereiro de 2025]. Disponível em: 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 12 de fevereiro de 2025]. Disponível em: 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. 1o de janeiro de 2021;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. 20 de maio de 2007;25(15):1986–92.
10. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma | NEJM [Internet]. [citado 12 de fevereiro de 2025]. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1306220
11. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 12 de fevereiro de 2025]. 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
12. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM, Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of

older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):520-31. doi: 10.1056/NEJMoa1200920. PMID: 22873532.
13. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, Stilgenbauer S, Kaiser F, Doorduijn JK, Salles G, Szymczyk M, Tilly H, Kanz L, Schmidt C, Feugier P, Thieblemont C, Zijlstra JM, Ribrag V, Klapper W, Pott C, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. J Clin Oncol. 2020 Jan 20;38(3):248-256. doi: 10.1200/JCO.19.01294. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31804876.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora é portadora de linfoma não Hodgkin, do subtipo linfoma do manto (CID10 C85.9). Ao diagnóstico, apresentou adenomegalias difusas e invasão da medula óssea, sendo classificado como estádio IV. Realizou tratamento de indução com quimioimunoterapia, recebendo rituximabe por benefício da tutela de urgência, com excelente resultado, tendo a doença controlada e em remissão. Devido à idade e ao risco associado ao transplante de medula, o paciente, apesar do estágio avançado da doença, apresenta bom desempenho funcional (ECOG 1) e, requer jurisdicionalmente, o tratamento de manutenção com rituximabe.
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, 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.