Nota Técnica 350283

Data de conclusão: 20/05/2025 12:47:12

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 350283

CID: C88.0 - Macroglobulinemia de Waldenström

Diagnóstico: Macroglobulinemia de Waldenström

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: intravenosa

Posologia: Rituximabe 500mg (1 frasco) e 100mg (3 frascos). Administrar via intravenosa - 375mg/m2 (1 frasco de 500mg e 3 frascos de 100mg) = 720mg/dose pelo período determinado de 6 ciclos.

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 informado

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, conforme códigos disponíveis na APAC - Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade, o SUS oferece diversos esquemas quimioterápicos que podem ser utilizados nos casos de MW.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide 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 anti CD20, que é um antígeno de superfície de linfócitos B, frequentemente encontrado em neoplasias linfóides. Hoje já está incorporado ao tratamento quimioterápico de diversos subtipos de linfomas, como o Linfoma Não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B e linfoma folicular. Em bula, consta liberação para uso nesses dois subtipos de LNH e na leucemia linfocítica crônica.
Tendo em vista a raridade da doença, não estão disponíveis para avaliação muitos ensaios clínicos randomizados, estudos de maior tamanho ou melhor qualidade metodológica (2,6–8). Apesar desta escassez de evidências de alta qualidade metodológica, o rituximabe tem sido usado com sucesso no tratamento da MW (7,8).
Um estudo de fase II que incluiu 72 pacientes sintomáticos previamente não tratados com MW avaliou o esquema terapêutico aqui pleiteado: combinação de dexametasona, rituximabe e ciclofosfamida (DRC) (9). Este regime foi repetido a cada 21 dias durante 6 meses. A idade média dos pacientes era de 69 anos e muitos apresentavam características de doença avançada, como anemia (57%), hipoalbuminemia (40%) e beta2-microglobulina sérica elevada (43%). No seguimento, 83% dos pacientes (IC95% 73% a 91%) obtiveram alguma resposta, incluindo 7% de respostas completas e 67% respostas parciais. O tempo médio de resposta foi de 4,1 meses. A taxa de sobrevida livre de progressão em 2 anos para todos os pacientes foi de 67%; para pacientes que responderam ao tratamento foi de 80%. A taxa de sobrevida específica da doença em 2 anos foi de 90%. O tratamento com DRC foi bem tolerado, com 9% dos pacientes apresentando neutropenia de grau 3 ou 4 e aproximadamente 20% dos pacientes apresentando alguma forma de toxicidade relacionada ao rituximabe.
A revisão sistemática e metanálise (11) citada no processo, avaliou a eficácia e a segurança dos esquemas de tratamento de primeira linha para MW. Foram pesquisados os principais bancos de dados de janeiro de 2007 a março de 2023, incluídos estudos de fase II e III, com pacientes com MW virgens de tratamento ou tratados com esquemas baseados em rituximabe ou ibrutinibe. Sobre os regimes de quimioimunoterapia à base de rituximabe foram avaliadas as taxas de resposta, a sobrevida livre de progressão (SLP), a sobrevida global (SG) e as toxicidades. Taxas de resposta completa (RC) e resposta parcial muito boa (VGPR) foram relatadas em todos os 11 estudos incluídos. A categoria de resposta próxima à RC (nCR) foi relatada em apenas um ensaio. As taxas combinadas de RC, VGPR e nCR foram de 47% (IC 95% 34–60%) com bortezomibe bendamustina rituximabe (BBR); 46% (IC 95% 30–63%) com bendamustina rituximabe (BR); 33% (IC 95% 24–40%) com bortezomibe, ciclofosfamida, rituximabe, dexametasona (BDRC); 30% com bortezomibe, rituximabe, dexametasona (BDR); 25% com R-CHOP; 15% com dexametasona, rituximabe e ciclofosfamida (DRC) e 8% com bortezomibe rituximabe. As taxas globais de resposta principal para cada regime foram as seguintes: BBR (89%), BR (83%), BDR (82%), Bortezomib, Rituximabe (66%), DRC (81%), BDRC (85%) e RCHOP (91%). As taxas agrupadas de SLP de dois anos para cada regime

foram BR (89%), BBR (89%), BDR (69%), Bortezomib, Rituximabe (66%), RDC (69%), Bortezomib-DRC (81%).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL6 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML		R$ 8.712,37	R$ 52.274,22
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL18 DIL INFUS IV CT 2 FA VD TRANS X 10 ML		R$ 3.490,22	R$ 62.823,96
TOTAL				R$ 115.098,18

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em 01/01/2024. 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. Com base na prescrição fornecida pela parte autora e, após consulta à tabela CMED em setembro de 2024, foi elaborada a tabela acima em que está totalizado o custo da tecnologia pleiteada e calculada com a opção mais econômica.
Não foi encontrada análise de custo-efetividade, adequada ao contexto brasileiro, para o tratamento da MW com a combinação dexametasona, rituximabe e ciclofosfamida. Também não localizamos avaliações da agência nacional ou de agências internacionais do uso deste esquema terapêutico nesta condição clínica.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta ao tratamento.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Os estudos que avaliaram o esquema terapêutico proposto demonstraram uma taxa de resposta da ordem de 80%, com aparente aumento da sobrevida livre de progressão. Dada a raridade da doença, tratam-se de estudos com limitações metodológicas, porém indicam que o tratamento seja efetivo e seguro.

Não encontramos avaliações de custo-efetividade deste esquema terapêutico nesta condição, nem avaliações de agências nacionais ou internacionais. No entanto, rituximabe na dose prescrita não é um medicamento de custo excessivo e os demais componentes do esquema terapêutico já estão disponíveis no SUS. Ainda, por ser condição rara, o impacto orçamentário tende a não ser relevante.

Há evidências científicas? Sim

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

Justificativa: Com risco potencial de vida

Referências bibliográficas: 1. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J. Hematology: basic principles and practice. Elsevier Health Sciences; 2013.
2. Ansell S. Treatment and prognosis of Waldenström macroglobulinemia. UpToDate Walth UpToDate. 2024;
3. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. In Elsevier; 2010. p. 824–33.
4. Vos J, Minnema M, Wijermans P, Croockewit S, Chamuleau M, Pals S, et al. Guideline for diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. Neth J Med. 2013;71(2):54–62.
5. Rajkumar S. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of Waldenstrom macroglobulinemia. UpToDate Walth UpToDate. 2024;
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Waldenstrom Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
7. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood. 2014;124(9):1404–11.
8. Dimopoulos MA, Alexanian R, Gika D, Anagnostopoulos A, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab: prognostic factors for response and progression. Leuk Lymphoma. 2004;45(10):2057–61.
9. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, Repoussis P, Symeonidis A, Delimpasi S, Katodritou E, Vervessou E, Michali E, Pouli A, Gika D, Vassou A, Terpos E, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Pangalis G. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25(22):3344-9.
10. Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. Ann Hematol. 2018;97(8):1417–25.
11. Chan WL, Chong VCL, Wee IJY, Poon LM, Chan EHL, Lee J, Chee YL, Jeyasekharan AD, Chng WJ, Samuel M, de Mel S. Efficacy and safety of front-line treatment regimens for Waldenstrom macroglobulinaemia: a systematic review and meta-analysis. Blood Cancer J. 2023 Sep 7;13(1):140. doi: 10.1038/s41408-023-00916-5. PMID: 37679351; PMCID: PMC10485051.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO6), trata-se de paciente que iniciou há 3 meses quadro de emagrecimento, anemia grave, adenomegalias apontadas em exames de imagem, proteinograma com pico monoclonal IgM, hipoalbuminemia e perda de função renal. Exame de biópsia de medula evidenciou diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenstrom/Linfoma linfoplasmocítico, o qual pode cursar com hiperviscosidade devido ao aumento de IgM e com consequente síndrome neurológica, pulmonar e cardíaca. Até o momento, o paciente foi submetido apenas a tratamento sintomático. Neste contexto, recebeu prescrição de rituximabe, medicamento o qual pleiteia neste processo, para ser usado juntamente a ciclofosfamida e dexametasona.
A Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) é um subtipo indolente de Linfoma não Hodgkin, incurável, cujas células neoplásicas (células linfoplasmocíticas e plasmócitos) secretam uma proteína monoclonal do tipo IgM, principal responsável pela sintomatologia apresentada pelos pacientes (1). É uma doença rara, com incidência estimada de 3 casos a cada milhão de pessoas. A média de idade ao diagnóstico é de 70 anos e menos de 10% dos casos são diagnosticados antes dos 50 anos (2). O prognóstico da doença é reservado com média global de cerca de 60 meses (5 anos) após o diagnóstico: enquanto que casos mais graves apresentam sobrevida média de de 44 meses (3,7 anos), quadros mais leves podem alcançar sobrevida média de 144 meses (12 anos) (3,4).
As principais manifestações clínicas associadas à doença são anemia, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e sintomas relacionados ao aumento da proteína monoclonal, como neuropatia periférica, crioglobulinemia, doença por crioaglutininas e síndrome de hiperviscosidade (2,5). A hiperviscosidade pode se apresentar em até 30% dos casos com sintomas como borramento visual, cefaléia, vertigem, nistagmo e até sintomas mais graves como redução do sensório, confusão mental, acidente vascular cerebral e coma. Por esses motivos, a síndrome de hiperviscosidade pode ser considerada uma emergência médica, com indicação formal de realização de plasmaférese imediata. Já a crioglobulinemia se manifesta com sinais de vasculite, como fenômeno de Raynaud, urticária, púrpura, cianose e até necrose tecidual (2,5).
Para os pacientes sintomáticos recomenda-se tratamento quimioterápico (1,2,6). Não existe um esquema padrão bem definido na literatura, tanto nacional quanto internacional. Atualmente, podem ser utilizados diversos tratamentos combinados ao rituximabe.