Nota Técnica 351516

Data de conclusão: 21/05/2025 20:06:38

Paciente

Idade: 35 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Vera Cruz/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 351516

CID: C83.3 - Linfoma não-Hodgkin difuso, grandes células (difuso)

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin difuso grandes células (difuso)

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 678 mg, endovenosa, a cada 21 dias pelo período de 6 meses.

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? 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, há esquemas alternativos de quimioterapia, sem a adição do rituximabe [2].

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: Efetividade, eficácia e segurança:
O rituximabe é um anticorpo monoclonal geneticamente modificado para reconhecer o antígeno CD20, presente nas células B, cuja proliferação encontra-se alterada no LDGCB [1]. A ligação do rituximabe ao antígeno CD20 dos linfócitos B desencadeia a apoptose (morte) dos linfócitos B.
Desde meados dos anos 2000, considera-se a combinação de rituximabe com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona (R-CHOP) tratamento padrão, de primeira linha, no LDGCB [2,3]. Para o esquema pleiteado em tela, adiciona-se infusão de 96 horas com doses ajustadas de etoposídeo (DA) ao esquema de rituximabe, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina (R-EPOCH). Atualmente, há evidência sugerindo ganho em toxicidade, sem benefício em sobrevida global, com o acréscimo de etoposídeo [4,5].
Não identificamos estudos comparando a eficácia e segurança de R-ICE com ICE no tratamento de LDGCB. Estudo retrospectivo incluiu participantes, maiores de 15 anos de idade, tratados com R-EPOCH ou com EPOCH, em primeira ou segunda linha, para diferentes tipos de linfoma maligno agressivo - entre eles, o LDGCB. Entre 2007 e 2015, em 17 centros de tratamento japoneses, foram identificados apenas 149 pacientes. Dentre eles, somente 46 eram pacientes recém-diagnosticados com LDGCB. A taxa de resposta completa à quimioterapia foi de 80% (com intervalo de confiança de 95% entre 64 e 91%) e a taxa de sobrevida global em dois anos foi de 81% (com intervalo de confiança de 95% [IC95%] entre 66 e 90%) [6]. De fato, há estudos de fase II, sem comparador, sugerindo a eficácia do esquema pleiteado [7–10]. Resta incerto, contudo, o benefício agregado, ou não, ao acrescentar-se rituximabe ao esquema ICE.
Apesar do papel já bem estabelecido do rituximabe em combinação com quimioterapia na primeira linha de tratamento do LDGCB, os dados prospectivos que apoiam o seu uso na segunda linha de tratamento são escassos [11]. Essa afirmação é ainda mais relevante se selecionarmos somente estudos de pacientes que já receberam rituximabe na primeira linha de tratamento, como o paciente em tela, que foi tratado com o esquema R-CHOP. Uma análise retrospectiva de um subgrupo de um ensaio clínico avaliou essa questão em 414 pacientes que apresentaram recidiva após R-CHOP [12]. O ensaio clínico dos quais os dados foram avaliados demonstrou que o esquema GDP é não inferior que o esquema DHAP para tratamento de LDGCB recidivado ou refratário [13]. Durante o estudo, o protocolo de tratamento foi modificado para incluir o rituximabe nesta segunda linha de tratamento, formando dois grupos de pacientes: 96 que receberam quimioterapia de resgate sozinha e 318 que receberam rituximabe com quimioterapia após a emenda ao protocolo. Nesta análise todos os pacientes foram tratados com R-CHOP na primeira linha de tratamento. As taxas de resposta (45,6% vs. 25,0%, P=0,0003) e a de resposta completa (15,7% vs. 4,2%, P=0,003) foram maiores no grupo de pacientes que usaram rituximabe. Além disso, a taxa de pacientes que foram submetidos ao transplante de medula óssea também foi maior naquele grupo: 51,9% vs. 31,3%, P=0,0004). Apesar disso, a sobrevida livre de progressão (22% vs. 20%, P=0,26) e a sobrevida global (35% vs. 31%, P=0,18) não diferiram entre os dois grupos. Quando avaliados, aqueles pacientes que não obtiveram resposta completa ao R-CHOP (refratários, como o caso

em tela), a taxa de resposta foi muito baixa e semelhante nos dois grupos: 25% vs. 27%, P=1,0. Embora este estudo seja uma análise retrospectiva, foi realizada dentro do contexto de um estudo prospectivo randomizado no qual a adição de rituximabe à quimioterapia de resgate foi instituída por uma emenda ao protocolo.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL9 DIL INFUS CT 1 FR VD TRANS X 50 ML		R$ 5.429.91	R$ 48.861,00
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL18 DIL INFUS CT 1 FR VD TRANS X 10 ML		R$ 1.085,97	R$ 19.547,46
TOTAL	R$ 68.408,46			

* 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 março de 2025, foi elaborada a tabela acima em que está totalizado o custo da tecnologia pleiteada e calculada com a opção mais econômica.

Não foram encontradas recomendações acerca do uso do rituximabe no tratamento de Linfomas Não Hodgkin B por outras agências de saúde de países com sistema de saúde semelhantes ao nosso [15].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: possível aumento de resposta parcial e completa, sem impacto na sobrevida geral e sobrevida livre de progressão.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A evidência sobre o uso de rituximabe em adição ao esquema de quimioterapia de segunda linha em pacientes com Linfoma Difuso de Grandes Células B é escassa e aponta

para benefício naqueles pacientes que tiveram alguma resposta prévia ao rituximabe ou que não usaram este fármaco previamente.
Há evidência escassa acerca do benefício da adição de rituximabe a esquema de segunda linha no tratamento do LDGCB em pacientes que não responderam a rituximabe na primeira linha de tratamento. O parecer favorável se pauta no fato de que essa evidência aponta para um possível aumento de resposta parcial e completa, podendo viabilizar eventual tratamento curativo (transplante de medula óssea).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. [Internet]. 2010. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/L0147%20Rituximab%20for%20Lymphoma%20final.pdf
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B [Internet]. 2014 [citado 18 de janeiro de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/ddt_linfomadifusob_26092014.pdf
3. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(4):235–42.
4. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol. 2019;37(21):1790.
5. Casan JM, Barraclough A, Shortt J, Hawkes EA. Dose-adjusted EPOCH-R therapy in MYC-rearranged diffuse large B-cell lymphoma: Not yet the standard of care. Lancet Haematol. 2019;6(3):e119.
6. Matsuda S, Suzuki R, Takahashi T, Suehiro Y, Tomita N, Izutsu K, et al. Dose-adjusted EPOCH with or without rituximab for aggressive lymphoma patients: real world data. Int J Hematol. 2020;112:807–16.
7. Miyazaki K, Asano N, Yamada T, Miyawaki K, Sakai R, Igarashi T, et al. DA-EPOCH-R combined with high-dose methotrexate in patients with newly diagnosed stage II-IV CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase II study. Haematologica. 2020;105(9):2308.
8. Zhang XY, Liang JH, Wang L, Zhu HY, Wu W, Cao L, et al. DA-EPOCH-R improves the outcome over that of R-CHOP regimen for DLBCL patients below 60 years, GCB phenotype, and those with high-risk IPI, but not for double expressor lymphoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2019;145:117–27.
9. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, Noy A, Caimi PF, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. Lancet Haematol. 2018;5(12):e609–17.
10. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, Hegde U, Grant N, Steinberg SM, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008;26(16):2717
11. Crump M. Management of Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma. Hematol Oncol Clin

North Am. 2016;30(6):1195-1213. doi:10.1016/j.hoc.2016.07.004
12. Baetz T, Chen BE, Couban S, Tom Kouroukis C, Buckstein R, Kuruvilla J, Howson-Jan K, Szwajcer D, Federico M, Meyer RM, Djurfeldt MS, Hay AE, Shepherd L, Crump M. Effect of the addition of rituximab to salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplant in aggressive CD20+ lymphoma: a cohort comparison from the NCIC Clinical Trials Group Study LY. Leuk Lymphoma. 2017 Jan;58(1):64-69.
13. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol. 2014;32:3490–3496.
14. Martín A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, Andreu R, Salar A, García-Sanchez P, Vázquez L, Nistal S, Requena MJ, Donato EM, González JA, León A, Ruiz C, Grande C, González-Barca E, Caballero MD; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea (GEL/TAMO Cooperative Group). R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica. 2008 Dec;93(12):1829-36.
15. Recommendations | Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 5 de outubro de 2022]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/chapter/Recommendations#management-of-mantle-cell-lymphoma

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 32 anos portadora de linfoma de grandes células B. O diagnóstico foi feito através de biópsia de pleura datada de 2023. Na ocasião, apresentava envolvimento pleural importante e grande lesão mediastinal. Fez tratamento quimioterápico com rituximabe + ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e prednisona entre abril de 2023 e dezembro de 2023, com resposta ao tratamento e redução das lesões. Em janeiro de 2024, no entanto, apresentou progressão de doença, sendo iniciado protocolo ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposideo). Nesse contexto, pleiteia rituximabe a ser associado ao esquema quimioterápico.
Os linfomas (Doença de Hodgkin e Linfomas não Hodgkin) constituem um grupo de doenças neoplásicas malignas que se originam de células do sistema imunológico. Os Linfomas não Hodgkin (LNH) agressivos compreendem um grupo biológico e clinicamente heterogêneo de hemopatias malignas [1,2]. Destes, o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) é o mais comum, correspondendo a cerca de 40% dos novos casos diagnosticados e a cerca de 30% de todos os casos de LNH. O LDGC B pode se manifestar nos linfonodos ou sítios extra-nodais, como osso, pele, tireoide, trato gastrointestinal (TGI), sistema nervoso central (SNC) e testículo.
O tratamento quimioterápico de primeira linha recomendado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B do Ministério da Saúde consiste no esquema CHOP ou R-CHOP - rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona [2]. Naqueles pacientes que não respondem a este esquema terapêutico, este documento recomenda esquemas terapêuticos alternativos como DHAP, ESHAP, EPOCH, ICE, MINE, com o objetivo de identificar casos de doença sensível à quimioterapia e que possam ser submetidos ao Transplante de Medula Óssea (TMO), considerado terapia com potencial curativo. O número total de ciclos dependerá da resposta clínica obtida, tolerância do

paciente e tratamento subsequentemente indicado – TMO ou radioterapia.