Nota Técnica 354336

Data de conclusão: 27/05/2025 15:57:34

Paciente

Idade: 78 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/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 354336-A

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 500 mg Rituximabe 100 mg, 4 frascos de 500 mg mais 8 frascos de 100 mg no ciclo 1 por semana e após por mês. 640 mg EV, semanalmente no ciclo 1 e após no D1 de todos os ciclos, em ciclos de 28 dias, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

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: entre as alternativas disponíveis no SUS estão diferentes regimes de poliquimioterapia citotóxica, radioterapia e terapia paliativa.

Existe Genérico? Sim

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: A lenalidomida possui características imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas por meio de múltiplos mecanismos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a imunidade mediada por células e inibe o crescimento de células tumorais mielodisplásicas, de mieloma e de linfoma (2). Entre os efeitos adversos relacionados a lenalidomida estão a neuropatia periférica, tromboses venosas e arteriais, mielossupressão com neutropenia, neutropenia febril, plaquetopenia e aumento de risco de falha de mobilização de células tronco para transplante autólogo de medula óssea e aumento do risco de neoplasias secundárias. O rituximabe é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua sobre o antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros (3).
Um ensaio clínico de fase 1/2 e de braço único avaliou o uso de lenalidomida em combinação com rituximabe para LCM refratário. Os pacientes foram tratados até progressão de doença, transplante de medula óssea ou toxicidade grave. O desfecho primário foi resposta clínica completa ou parcial e o desfecho secundário foi sobrevida. Em um período de 41 meses, 44 pacientes receberam ambas as medicações; destes, 16 (36%) obtiveram resposta completa e 9 (20%) resposta parcial; dez pacientes (23%) apresentaram estabilidade de doença e 9 (20%) apresentaram progressão. A mediana de duração de resposta foi 18,9 meses e a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 11,1 meses (8,2 -24,9). Mais da metade (52%) dos pacientes necessitou redução de dose ou interrupção do tratamento em decorrência de eventos adversos, principalmente neutropenia (52%) e trombocitopenia (9%) (4).
Um estudo retrospectivo avaliou 70 pacientes com LCM refratário que receberam lenalidomida por uma mediana de 8 ciclos. Destes, cinco receberam lenalidomida em combinação com rituximabe. Resposta clínica foi atingida em 47,1% dos pacientes, dos quais 31,4% atingiram resposta completa. Considerando apenas pacientes refratários a terapias prévias, 34,4% destes apresentaram alguma resposta clínica. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,8 meses. Considerando o perfil de segurança do tratamento, 60% dos pacientes apresentaram eventos adversos e 12,8% apresentaram eventos adversos graves (5).
Cabe considerar que os estudos acima descritos são observacionais ou de fase 2, sem grupo controle (comparador) e, portanto, sua utilidade para decisão terapêutica é limitada. São poucas as evidências advindas de estudos comparados sobre a tecnologia pleiteada.
Embora esses tratamentos tenham demonstrado eficácia no ganho de sobrevida livre de progressão, é digno de nota que a lenalidomida contém advertências quanto à toxicidade embrio-fetal, toxicidade hematológica e tromboembolismo venoso e arterial. A taxa de tromboembolismo venoso (TEV) a cada 100 ciclos de tratamento, em pacientes com linfoma folicular (outro tipo de linfoma não Hodgkin) recebendo lenalidomida foi estimada em 0,77 (IC95% 0,48 a 1,12). Se considerada apenas os ciclos de lenalidomida como agente único, a taxa foi de 1,09 (IC95% 0,49 a 1,94), para lenalidomida mais produtos biológicos foi 0,49

(IC95% 0,17 a 0,97), e a lenalidomida mais quimioterapia foi de 0,89 (IC95% 0,39 a 1,60). A taxa de TEV parece ser mais baixa para lenalidomida combinada com um biológico em comparação com lenalidomida de agente único ou sua combinação com quimioterapia. Para tanto, recomenda-se o uso concomitante de ácido acetilsalicílico (81 mg/dia) como profilaxia tromboembólica em pacientes que recebem lenalidomida (6).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
LENALIDOMIDA NUVYOR	20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	13	R$ 21.153,63	R$ 274.997,19
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 50 ML	16	R$ 5.429,91	R$ 86.867,36
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 FA VD TRANS X 10 ML	32	R$ 1.085,97	R$ 34.720,00
TOTAL	R$ 396.584,55			

* 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.

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 do tratamento com rituximabe por 6 meses e lenalidomida por 1 ano.

Não encontramos análises ou estudos de custo-efetividade avaliando o uso de rituximabe e/ou lenalidomida para LCM. Há análises de custo-efetividade avaliando o uso desta combinação para outros tipos de linfomas não Hodgkin:

Análise de Custo Efetividade conduzida pelo National Institute for Health Care and Excellence, do Reino Unido, avaliou a custo-utilidade comparando a combinação de rituximabe com lenalidomida com esquemas de quimioterapia usuais para linfoma folicular (7). Neste estudo as razões de custo efetividade incrementais (RCEI) em comparação com R-CHOP, R-COP e rituximabe foram £ 27.768 (£ 16.874-44.888), £ 41.602 (£ 23.135-59.810) e £ 23.412 (£ 18.778-27.156) por anos de vida ajustados por qualidade (QALY) ganho respetivamente. Apesar de extrapolar o limiar de disponibilidade a pagar de £ 20.000, esta tecnologia teve incorporação recomendada pelo NICE, uma vez que foram levadas em consideração incertezas relativas ao modelo empregado, particularmente para as comparações indiretas de

eficácia.
Em estudo conduzido para realidade chinesa, que avaliou economicamente o uso de lenalidomida em combinação com rituximabe para linfoma folicular e o comparou com rituximabe em monoterapia, a RCEI foi de $ 58.812,51/QALY (8). Considerando um limiar de disponibilidade a pagar de $ 30.000/QALY, a probabilidade da terapia combinada ser considerada custo efetiva se aproximou de 0%.
Em outra análise que avaliou a RCEI da mesma comparação (R-lenalidomida vs rituximabe para linfoma folicular) em realidade holandesa (9), a RCEI foi de EUR 37.951/QALY e 40.493/QALY sob as perspectivas do sistema de saúde e da sociedade. Em análise probabilística a chance da terapia combinada ser efetiva, considerando um limiar de disponibilidade a pagar da sociedade de EUR 50.000/QALY, é de aproximadamente 70%.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ausência de estudos com comparador. Sobrevida livre de progressão de 11 a 14 meses aproximadamente.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. A evidência disponível até o momento sobre a eficácia e segurança de lenalidomida associada ao rituximabe no tratamento do linfoma de células do manto refratário é escassa e deriva de estudos de fase 2, sem grupo comparador.
Ainda, o medicamento apresenta perfil de segurança desfavorável, além de custo elevado. Seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, tampouco para a condição em tela, países de alta renda não consideraram a lenalidomida para outros tipos de linfoma não Hodgkin uma alternativa custo-efetiva antes de acordos comerciais com o seu fabricante. Portanto, é razoável inferir que não seja, no momento, custo-efetivo no Brasil, um país de renda média.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave, no entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: Clinical manifestations, pathologic features, diagnosis, and prognosis of follicular lymphoma - UpToDate [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2022].

Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-diagnosis-and-prognosis-of-follicular-lymphoma?search=follicular%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Lenalidomide: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?search=lenalidomide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~138&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
3. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2021]. 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
4. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol. 2012;13(7):716-723. doi:10.1016/S1470-2045(12)70200-0
5. Stefoni V, Pellegrini C, Broccoli A, et al. Lenalidomide in Pretreated Mantle Cell Lymphoma Patients: An Italian Observational Multicenter Retrospective Study in Daily Clinical Practice (the Lenamant Study). Oncologist. 2018;23(9):1033-1038. doi:10.1634/theoncologist.2017-0597
6. Yamshon S, Christos PJ, Demetres M, Hammad H, Leonard JP, Ruan J. Venous thromboembolism in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2018;2(12):1429.
7. Witlox WJA, Grimm SE, Riemsma R, Armstrong N, Ryder S, Duffy S, et al. Lenalidomide with Rituximab for Previously Treated Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. PharmacoEconomics. fevereiro de 2021;39(2):171–80.
8. Zhang P-F, Xie D, Wen F, Li Q. Lenalidomide plus rituximab Vs rituximab alone in relapsed or refractory indolent lymphoma: A cost-effectiveness analysis. Cancer Med. agosto de 2020;9(15):5312–9.
9. Thielen FW, Kersten M-J, Kuizenga P, Hoogendoorn M, Posthuma EF, Stevens WB, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide plus rituximab versus rituximab monotherapy in patients with previously treated follicular lymphoma: a societal view. Expert Rev Anticancer Ther. dezembro de 2021;21(12):1411–22.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portador de linfoma de células do manto diagnosticado em 2017. Realizou quimioterapia com protocolo R-CHOP e em 2022 apresentou recidiva de doença, sendo tratado com R-CHOP e R-DHAP. O tratamento precisou ser interrompido por perda de performance e eventos adversos (neutropenia febril e síndrome de lise tumoral). Em março de 2024, o paciente teve progressão de doença documentada por colonoscopia. Iniciou quimioterapia com esquema CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona). Neste contexto, pleiteia rituximabe e lenalidomida. O paciente requereu a antecipação de tutela da combinação, que foi concedida em dezembro de 2024 (Evento 32, DESPADEC1). Não resta claro, nos demais eventos do processo, se a medicação já foi dispensada para a parte autora.
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.

Tecnologia 354336-B

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: LENALIDOMIDA

Via de administração: VO

Posologia: Lenalidomida 20 mg, 21 cp/mês. Tomar 1cp do D1 ao D21 em ciclos de 28 dias até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

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: LENALIDOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: entre as alternativas disponíveis no SUS estão diferentes regimes de poliquimioterapia citotóxica, radioterapia e terapia paliativa.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A lenalidomida possui características imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas por meio de múltiplos mecanismos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a imunidade mediada por células e inibe o crescimento de células tumorais mielodisplásicas, de mieloma e de linfoma (2). Entre os efeitos adversos relacionados a lenalidomida estão a neuropatia periférica, tromboses venosas e arteriais, mielossupressão com neutropenia, neutropenia febril, plaquetopenia e aumento de risco de falha de mobilização de células tronco para transplante autólogo de medula óssea e aumento do risco de neoplasias secundárias. O rituximabe é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua sobre o antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros (3).
Um ensaio clínico de fase 1/2 e de braço único avaliou o uso de lenalidomida em combinação com rituximabe para LCM refratário. Os pacientes foram tratados até progressão de doença, transplante de medula óssea ou toxicidade grave. O desfecho primário foi resposta clínica completa ou parcial e o desfecho secundário foi sobrevida. Em um período de 41 meses, 44 pacientes receberam ambas as medicações; destes, 16 (36%) obtiveram resposta completa e 9 (20%) resposta parcial; dez pacientes (23%) apresentaram estabilidade de doença e 9 (20%) apresentaram progressão. A mediana de duração de resposta foi 18,9 meses e a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 11,1 meses (8,2 -24,9). Mais da metade (52%) dos pacientes necessitou redução de dose ou interrupção do tratamento em decorrência de eventos adversos, principalmente neutropenia (52%) e trombocitopenia (9%) (4).
Um estudo retrospectivo avaliou 70 pacientes com LCM refratário que receberam lenalidomida por uma mediana de 8 ciclos. Destes, cinco receberam lenalidomida em combinação com rituximabe. Resposta clínica foi atingida em 47,1% dos pacientes, dos quais 31,4% atingiram resposta completa. Considerando apenas pacientes refratários a terapias prévias, 34,4% destes apresentaram alguma resposta clínica. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,8 meses. Considerando o perfil de segurança do tratamento, 60% dos pacientes apresentaram eventos adversos e 12,8% apresentaram eventos adversos graves (5).
Cabe considerar que os estudos acima descritos são observacionais ou de fase 2, sem grupo controle (comparador) e, portanto, sua utilidade para decisão terapêutica é limitada. São poucas as evidências advindas de estudos comparados sobre a tecnologia pleiteada.
Embora esses tratamentos tenham demonstrado eficácia no ganho de sobrevida livre de progressão, é digno de nota que a lenalidomida contém advertências quanto à toxicidade embrio-fetal, toxicidade hematológica e tromboembolismo venoso e arterial. A taxa de tromboembolismo venoso (TEV) a cada 100 ciclos de tratamento, em pacientes com linfoma folicular (outro tipo de linfoma não Hodgkin) recebendo lenalidomida foi estimada em 0,77

(IC95% 0,48 a 1,12). Se considerada apenas os ciclos de lenalidomida como agente único, a taxa foi de 1,09 (IC95% 0,49 a 1,94), para lenalidomida mais produtos biológicos foi 0,49 (IC95% 0,17 a 0,97), e a lenalidomida mais quimioterapia foi de 0,89 (IC95% 0,39 a 1,60). A taxa de TEV parece ser mais baixa para lenalidomida combinada com um biológico em comparação com lenalidomida de agente único ou sua combinação com quimioterapia. Para tanto, recomenda-se o uso concomitante de ácido acetilsalicílico (81 mg/dia) como profilaxia tromboembólica em pacientes que recebem lenalidomida (6).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
LENALIDOMIDA NUVYOR	20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	13	R$ 21.153,63	R$ 274.997,19
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 50 ML	16	R$ 5.429,91	R$ 86.867,36
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 FA VD TRANS X 10 ML	32	R$ 1.085,97	R$ 34.720,00
TOTAL	R$ 396.584,55			

* 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.

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 do tratamento com rituximabe por 6 meses e lenalidomida por 1 ano.

Não encontramos análises ou estudos de custo-efetividade avaliando o uso de rituximabe e/ou lenalidomida para LCM. Há análises de custo-efetividade avaliando o uso desta combinação para outros tipos de linfomas não Hodgkin:

Análise de Custo Efetividade conduzida pelo National Institute for Health Care and Excellence, do Reino Unido, avaliou a custo-utilidade comparando a combinação de rituximabe com lenalidomida com esquemas de quimioterapia usuais para linfoma folicular (7). Neste estudo as razões de custo efetividade incrementais (RCEI) em comparação com R-CHOP, R-COP e rituximabe foram £ 27.768 (£ 16.874-44.888), £ 41.602 (£ 23.135-59.810) e £ 23.412 (£ 18.778-27.156) por anos de vida ajustados por qualidade (QALY) ganho respetivamente. Apesar de extrapolar o limiar de disponibilidade a pagar de £ 20.000, esta tecnologia teve

incorporação recomendada pelo NICE, uma vez que foram levadas em consideração incertezas relativas ao modelo empregado, particularmente para as comparações indiretas de eficácia.
Em estudo conduzido para realidade chinesa, que avaliou economicamente o uso de lenalidomida em combinação com rituximabe para linfoma folicular e o comparou com rituximabe em monoterapia, a RCEI foi de $ 58.812,51/QALY (8). Considerando um limiar de disponibilidade a pagar de $ 30.000/QALY, a probabilidade da terapia combinada ser considerada custo efetiva se aproximou de 0%.
Em outra análise que avaliou a RCEI da mesma comparação (R-lenalidomida vs rituximabe para linfoma folicular) em realidade holandesa (9), a RCEI foi de EUR 37.951/QALY e 40.493/QALY sob as perspectivas do sistema de saúde e da sociedade. Em análise probabilística a chance da terapia combinada ser efetiva, considerando um limiar de disponibilidade a pagar da sociedade de EUR 50.000/QALY, é de aproximadamente 70%.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ausência de estudos com comparador. Sobrevida livre de progressão de 11 a 14 meses aproximadamente.

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

Conclusão

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. A evidência disponível até o momento sobre a eficácia e segurança de lenalidomida associada ao rituximabe no tratamento do linfoma de células do manto refratário é escassa e deriva de estudos de fase 2, sem grupo comparador.
Ainda, o medicamento apresenta perfil de segurança desfavorável, além de custo elevado. Seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, tampouco para a condição em tela, países de alta renda não consideraram a lenalidomida para outros tipos de linfoma não Hodgkin uma alternativa custo-efetiva antes de acordos comerciais com o seu fabricante. Portanto, é razoável inferir que não seja, no momento, custo-efetivo no Brasil, um país de renda média.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave, no entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Clinical manifestations, pathologic features, diagnosis, and prognosis of follicular lymphoma - UpToDate [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-diagnosis-and-prognosis-of-follicular-lymphoma?search=follicular%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Lenalidomide: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?search=lenalidomide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~138&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
3. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2021]. 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
4. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol. 2012;13(7):716-723. doi:10.1016/S1470-2045(12)70200-0
5. Stefoni V, Pellegrini C, Broccoli A, et al. Lenalidomide in Pretreated Mantle Cell Lymphoma Patients: An Italian Observational Multicenter Retrospective Study in Daily Clinical Practice (the Lenamant Study). Oncologist. 2018;23(9):1033-1038. doi:10.1634/theoncologist.2017-0597
6. Yamshon S, Christos PJ, Demetres M, Hammad H, Leonard JP, Ruan J. Venous thromboembolism in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2018;2(12):1429.
7. Witlox WJA, Grimm SE, Riemsma R, Armstrong N, Ryder S, Duffy S, et al. Lenalidomide with Rituximab for Previously Treated Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. PharmacoEconomics. fevereiro de 2021;39(2):171–80.
8. Zhang P-F, Xie D, Wen F, Li Q. Lenalidomide plus rituximab Vs rituximab alone in relapsed or refractory indolent lymphoma: A cost-effectiveness analysis. Cancer Med. agosto de 2020;9(15):5312–9.
9. Thielen FW, Kersten M-J, Kuizenga P, Hoogendoorn M, Posthuma EF, Stevens WB, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide plus rituximab versus rituximab monotherapy in patients with previously treated follicular lymphoma: a societal view. Expert Rev Anticancer Ther. dezembro de 2021;21(12):1411–22.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portador de linfoma de células do manto diagnosticado em 2017. Realizou quimioterapia com protocolo R-CHOP e em 2022 apresentou recidiva de doença, sendo tratado com R-CHOP e R-DHAP. O tratamento precisou ser interrompido por perda de performance e eventos adversos (neutropenia febril e síndrome de lise tumoral). Em março de 2024, o paciente teve progressão de doença documentada por colonoscopia. Iniciou quimioterapia com esquema CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona). Neste contexto, pleiteia rituximabe e lenalidomida. O paciente requereu a antecipação de tutela da combinação, que foi concedida em dezembro de 2024 (Evento 32, DESPADEC1). Não resta claro, nos demais eventos do processo, se a medicação já foi

dispensada para a parte autora.
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.