Nota Técnica 354991

Data de conclusão: 28/05/2025 15:31:16

Paciente

Idade: 37 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/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 B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 354991-A

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: TOCILIZUMABE

Via de administração: ev

Posologia: Tocilizumabe 8 mg/kg (400 mg) durante 1 hora apenas na vigência de síndrome de liberação de citocinas (SLC)(reação adversa ao epcoritamabe). Aplicar 800 mg de até 8/8h, se apresentar. Até 4 aplicações em 24h (4 a 6 ampolas).

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: TOCILIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento de suporte clínico exclusivo (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Epcoritamabe é um anticorpo biespecífico de envolvimento de células T que tem como alvo CD3 e CD20 (3). Epcoritamabe liga-se ao receptor CD3 expresso na superfície das células T e ao CD20 expresso na superfície das células do linfoma e das células saudáveis ??da linhagem B. Epcoritamabe ativa as células T, resultando na liberação de citocinas pró-inflamatórias e induz a destruição das células B. Já o tocilizumabe é um antagonista do receptor de interleucina-6 (IL-6R), o principal mediador da síndrome de liberação de citocinas (SLC). Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que antagoniza ambas IL-6R solúvel e membranosa, mas pode exercer efeitos variados na reação inflamatória dependendo do estágio da síndrome.
O epcoritamabe foi avaliado em uma coorte de expansão de dose de um estudo de fase I/II, em que adultos com linfoma CD20+ de grandes células B recidivante ou refratário a pelo menos duas linhas de terapia anteriores (incluindo terapias anti-CD20) receberam epcoritamabe subcutâneo em ciclos de 28 dias em doses crescentes até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (3). O desfecho primário foi a taxa de resposta global, uma combinação de resposta completa (desaparecimento das lesões em exames de imagem) e resposta parcial (diminuição de lesões), avaliada através de um comitê de revisão independente. O estudo avaliou esse tratamento em 157 pacientes com mediana de 64 anos de idade e mediana de três linhas de tratamento anteriores. Após uma mediana de acompanhamento de 10,7 meses, a taxa de resposta global foi de 63,1% [intervalo de confiança (IC) de 95% de 55,0 a 70,6) e a taxa de resposta completa foi de 38,9% (IC 95% de 31,2 a 46,9). A mediana de duração da resposta foi de 12,0 meses (entre os respondedores completos: não alcançado). As taxas de resposta global e completa foram semelhantes nos principais subgrupos pré-especificados. Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns foram síndrome de liberação de citocinas (49,7%; grau 1 ou 2: 47,1%; grau 3: 2,5%), pirexia (23,6%) e fadiga (22,9%). A síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes ocorreu em 6,4% dos pacientes com um evento fatal.
A publicação subsequente apresentou resultados de eficácia e segurança a longo prazo após mediana de acompanhamento de 25,1 meses (4). A taxa de resposta geral foi de 63,1% e a taxa de resposta completa foi de 40,1%. As taxas estimadas de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) em 24 meses foram de 27,8% e 44,6%, respectivamente. Estima-se que 64,2% dos respondedores completos permaneceram em resposta completa aos 24 meses. As taxas estimadas de SLP e SG em 24 meses entre os respondedores completos foram de 65,1% e 78,2%, respectivamente. Dos 119 pacientes avaliáveis ??com doença residual mínima (DRM), 45,4% apresentaram negatividade da DRM, o que se correlacionou com SLP e SG mais longos. Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns foram síndrome de liberação de citocinas (51,0%), pirexia (24,8%), fadiga (24,2%) e neutropenia (23,6%).
Já o tocilizumabe foi avaliado retrospectivamente com dados de um ensaio clínico de células T com receptores quiméricos de antígenos (CAR-T cell) direcionado ao CD19, foram analisados ??11 casos: 5 linfomas difusos de grandes (LDGCB) células B e 6 leucemias linfoblásticas agudas (LLA) (2). Os dois grupos foram comparados com características dos pacientes,

informações sobre SLC e resultados clínicos. Três pacientes foram pré-tratados com tocilizumabe para profilaxia e os demais foram tratados com tocilizumabe no momento do diagnóstico de SLC. A SLC ocorreu em 81,8% dos pacientes (9/11), grau 3 ou superior ocorreu em 55,6% dos pacientes com SLC (5/9). Os dois grupos foram semelhantes nas características dos pacientes, perfil CAR-T e SLC. No entanto, o tocilizumabe produziu uma eficácia muito melhor contra a SLC no grupo LDGCB em comparação com o grupo LLA (80% versus 16,7%, P = 0,08).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
EPCORITAMABE	5 MG/ML SOL DIL INJ CT FR AMP VD TRANS X 1 ML	2	R$ 3.759,77	R$ 7.519,54
EPCORITAMABE	60 MG/ML SOL INJ CT FR AMP VD TRANS X 1 ML	25	R$ 45.117,43	R$ 1.127.935,75
TOCILIZUMABE	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML	16	R$ 3.435,05	R$ 54.960,80
Total:	R$ 1.190.416,09			

* 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 epcoritamabe é produzido pelo laboratório farmacêutico ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA. O tocilizumabe é produzido pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sob o nome comercial Actemra®. Em consulta à tabela CMED em março de 2025 e utilizando as informações apresentadas na prescrição fornecida foi elaborada a tabela acima em que está totalizado o custo do tratamento com as tecnologias pleiteadas para um ano de tratamento, considerando até duas exacerbações da SLC (ocorrem com mais frequência no primeiro ciclo). Não foram encontrados estudos de custo-efetividade que avaliem o tratamento com epcoritamabe para o tratamento do Linfomas Não Hodgkin de Grandes Células B no cenário nacional, assim como não foram encontradas avaliações para o uso do tocilizumabe.
O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, realizou análise de evidência e de custo do tratamento do linfoma não-Hodgkin com epcoritamabe (6). Essa agência foi favorável ao reembolso desse medicamento desde que o paciente já tenha sido exposto a polatuzumabe vedotina ou tenha alguma contra-indicação ao seu uso. Dados da avaliação de custo-

efetividade não foram divulgados devido ao acordo comercial firmado com o fabricante do medicamento.
Um parecer a respeito do tratamento dessa condição com epcoritamabe está em andamento por parte do grupo responsável por avaliações de fármacos oncológicos da agência canadense de avaliação de tecnologias (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health [CADTH]).
O NICE fez uma avaliação rápida do uso de tocilizumabe e corticosteróides para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas (3). Cabe ressaltar que as evidências avaliavam predominantemente da síndrome de liberação de citocinas relacionada ao tratamento com células T com receptores quiméricos de antígenos (CAR-T cell) e não epcoritamabe como é o caso do pleito em tela. Em seu relatório está descrito ausência de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica avaliando esses medicamentos para o tratamento dessa condição e a existência apenas de estudos retrospectivos de baixa qualidade. O órgão não fez recomendação em relação ao uso dessa combinação de medicamentos (corticosteróides e tocilizumabe), porém informa que esse tratamento pode estar associado a diminuição do risco de desenvolvimento de síndrome de liberação de citocinas de alto grau.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sem estudos comparativos para o tratamento com epicoritamabe. Esse tratamento esteve associado a 63% de taxa de resposta global e aproximadamente 39% de taxa de resposta completa. Sem estudos randomizados para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas com tocilizumabe, no entanto esteve associado a eficácia de 80% no tratamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B e síndrome de liberação de citocinas.

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

Conclusão

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existe ensaio clínico randomizado que demonstre o real benefício do tratamento do linfoma não-Hodgkin refratário a duas ou mais linhas de tratamento com epcoritamabe. No entanto, existe estudo de fase II que associou o uso desse medicamento a 63% de taxa de resposta global (regressão da doença em exames) e aproximadamente 39% de taxa de resposta completa (regressão completa da doença em exames). Falta evidência comparada de benefícios clínicos relevantes como sobrevida global ou qualificação para transplante de medula óssea para tecnologia.
Para o uso de tocilizumabe para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas, geralmente associada ao tratamento de linfomas e leucemias com epcoritamabe, não existem ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica. A sua eficácia é descrita apenas em estudos retrospectivos no contexto de tratamento com terapias CAR-T cell.
Além do benefício incerto, dado o altíssimo custo dessa combinação de tratamentos é razoável estimar que os medicamentos apresentem um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agência de avaliação de tecnologias do Reino Unido recomendou a incorporação do epcoritamabe tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução

de preço com o fabricante. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e refratária, com baixa expectativa de vida e acometendo pessoas na terceira década de vida. No entanto, frente a incerteza de benefício incremental relevante; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à 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. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/ddt_linfomadifusob_26092014.pdf
2. Freedman AS, Friedberg JW, Aster, JC. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma
3. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de abril de 2023;41(12):2238–47.
4. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. Leukemia. dezembro de 2024;38(12):2653–62.
5. Luan C, Wang H, Zhou J, Long Z, Chen X, Chen X, et al. Improved efficacy with early tocilizumab in the prophylaxis and treatment of cytokine release syndrome of chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy for diffuse large B-cell lymphoma than acute lymphoblastic leukemia. Biomed Technol. 1o de setembro de 2023;3:59–65.
6. National Institute For Health And Care Excellence. Epcoritamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments [TA954] [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta954
7. National Institute for Health and Care Excellence. Anticytokine Therapy and Corticosteroids for Cytokine Release Syndrome and for Neurotoxicity Following T-Cell Engager or CAR T-Cell Therapy [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/anticytokine-therapy-and-corticosteroids-cytokine-release-syndrome-and-neurotoxicity-following-t

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente que, segundo laudo médico (Evento 1 - LAUDO7), recebeu diagnóstico de linfoma não Hodgkin em abril de 2024, inicialmente classificado como linfoma folicular grau II, com massa bulky abdominal. Foi tratado com regime quimioterápico R-

CHOP a partir de maio de 2024, sem resposta após quatro ciclos. Em setembro de 2024 uma nova biópsia revelou a transformação para linfoma difuso de grandes células B, triplo expressor. Realizou esquema R-GemOx por quatro ciclos, também sem resposta. Após internação em dezembro de 2024, foi observada infiltração em região renal direita e iniciado protocolo ICE em janeiro de 2025. O laudo de janeiro de 2025 reporta o estadiamento clínico atual como IVB, com foco extranodal e sintomas constitucionais (Evento 1 - LAUDO7). Nesse contexto, pleiteia tratamento com epcoritamabe e tocilizumabe (Evento 1 - LAUDO9).
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 (1). 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.

Tecnologia 354991-B

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: EPCORITAMABE

Via de administração: EV

Posologia: Tocilizumabe 8 mg/kg (400 mg) durante 1 hora apenas na vigência de síndrome de liberação de citocinas (SLC)(reação adversa ao epcoritamabe). Aplicar 800 mg de até 8/8h, se

apresentar. Até 4 aplicações em 24h (4 a 6 ampolas).

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: EPCORITAMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento de suporte clínico exclusivo (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EPCORITAMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EPCORITAMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EPCORITAMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Epcoritamabe é um anticorpo biespecífico de envolvimento de células T que tem como alvo CD3 e CD20 (3). Epcoritamabe liga-se ao receptor CD3 expresso na superfície das células T e ao CD20 expresso na superfície das células do linfoma e das células saudáveis ??da linhagem B. Epcoritamabe ativa as células T, resultando na liberação de citocinas pró-inflamatórias e induz a destruição das células B. Já o tocilizumabe é um antagonista do receptor de interleucina-6 (IL-6R), o principal mediador da síndrome de liberação de citocinas (SLC). Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que antagoniza ambas IL-6R solúvel e membranosa, mas pode exercer efeitos variados na reação inflamatória dependendo do estágio da síndrome.
O epcoritamabe foi avaliado em uma coorte de expansão de dose de um estudo de fase I/II, em que adultos com linfoma CD20+ de grandes células B recidivante ou refratário a pelo menos duas linhas de terapia anteriores (incluindo terapias anti-CD20) receberam epcoritamabe subcutâneo em ciclos de 28 dias em doses crescentes até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (3). O desfecho primário foi a taxa de resposta global, uma combinação de resposta completa (desaparecimento das lesões em exames de imagem) e resposta parcial (diminuição de lesões), avaliada através de um comitê de revisão independente. O estudo avaliou esse tratamento em 157 pacientes com mediana de 64 anos de idade e mediana de três linhas de tratamento anteriores. Após uma mediana de acompanhamento de 10,7 meses, a taxa de resposta global foi de 63,1% [intervalo de confiança (IC) de 95% de 55,0 a 70,6) e a taxa de resposta completa foi de 38,9% (IC 95% de 31,2 a 46,9). A mediana de duração da resposta foi de 12,0 meses (entre os respondedores completos: não alcançado). As taxas de resposta global e completa foram semelhantes nos principais subgrupos pré-especificados. Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns foram síndrome de liberação de citocinas (49,7%; grau 1 ou 2: 47,1%; grau 3: 2,5%), pirexia (23,6%) e fadiga (22,9%). A síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes ocorreu em 6,4% dos pacientes com um evento fatal.
A publicação subsequente apresentou resultados de eficácia e segurança a longo prazo após mediana de acompanhamento de 25,1 meses (4). A taxa de resposta geral foi de 63,1% e a taxa de resposta completa foi de 40,1%. As taxas estimadas de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) em 24 meses foram de 27,8% e 44,6%, respectivamente. Estima-se que 64,2% dos respondedores completos permaneceram em resposta completa aos 24 meses. As taxas estimadas de SLP e SG em 24 meses entre os respondedores completos foram de 65,1% e 78,2%, respectivamente. Dos 119 pacientes avaliáveis ??com doença residual mínima (DRM), 45,4% apresentaram negatividade da DRM, o que se correlacionou com SLP e SG mais longos. Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns foram síndrome de liberação de citocinas (51,0%), pirexia (24,8%), fadiga (24,2%) e neutropenia (23,6%).
Já o tocilizumabe foi avaliado retrospectivamente com dados de um ensaio clínico de células T com receptores quiméricos de antígenos (CAR-T cell) direcionado ao CD19, foram analisados ??11 casos: 5 linfomas difusos de grandes (LDGCB) células B e 6 leucemias linfoblásticas agudas (LLA) (2). Os dois grupos foram comparados com características dos pacientes, informações sobre SLC e resultados clínicos. Três pacientes foram pré-tratados com tocilizumabe para profilaxia e os demais foram tratados com tocilizumabe no momento do

diagnóstico de SLC. A SLC ocorreu em 81,8% dos pacientes (9/11), grau 3 ou superior ocorreu em 55,6% dos pacientes com SLC (5/9). Os dois grupos foram semelhantes nas características dos pacientes, perfil CAR-T e SLC. No entanto, o tocilizumabe produziu uma eficácia muito melhor contra a SLC no grupo LDGCB em comparação com o grupo LLA (80% versus 16,7%, P = 0,08).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
EPCORITAMABE	5 MG/ML SOL DIL INJ CT FR AMP VD TRANS X 1 ML	2	R$ 3.759,77	R$ 7.519,54
EPCORITAMABE	60 MG/ML SOL INJ CT FR AMP VD TRANS X 1 ML	25	R$ 45.117,43	R$ 1.127.935,75
TOCILIZUMABE	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML	16	R$ 3.435,05	R$ 54.960,80
Total:	R$ 1.190.416,09			

* 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 epcoritamabe é produzido pelo laboratório farmacêutico ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA. O tocilizumabe é produzido pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sob o nome comercial Actemra®. Em consulta à tabela CMED em março de 2025 e utilizando as informações apresentadas na prescrição fornecida foi elaborada a tabela acima em que está totalizado o custo do tratamento com as tecnologias pleiteadas para um ano de tratamento, considerando até duas exacerbações da SLC (ocorrem com mais frequência no primeiro ciclo). Não foram encontrados estudos de custo-efetividade que avaliem o tratamento com epcoritamabe para o tratamento do Linfomas Não Hodgkin de Grandes Células B no cenário nacional, assim como não foram encontradas avaliações para o uso do tocilizumabe.
O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, realizou análise de evidência e de custo do tratamento do linfoma não-Hodgkin com epcoritamabe (6). Essa agência foi favorável ao reembolso desse medicamento desde que o paciente já tenha sido exposto a polatuzumabe vedotina ou tenha alguma contra-indicação ao seu uso. Dados da avaliação de custo-efetividade não foram divulgados devido ao acordo comercial firmado com o fabricante do medicamento.

Um parecer a respeito do tratamento dessa condição com epcoritamabe está em andamento por parte do grupo responsável por avaliações de fármacos oncológicos da agência canadense de avaliação de tecnologias (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health [CADTH]).
O NICE fez uma avaliação rápida do uso de tocilizumabe e corticosteróides para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas (3). Cabe ressaltar que as evidências avaliavam predominantemente da síndrome de liberação de citocinas relacionada ao tratamento com células T com receptores quiméricos de antígenos (CAR-T cell) e não epcoritamabe como é o caso do pleito em tela. Em seu relatório está descrito ausência de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica avaliando esses medicamentos para o tratamento dessa condição e a existência apenas de estudos retrospectivos de baixa qualidade. O órgão não fez recomendação em relação ao uso dessa combinação de medicamentos (corticosteróides e tocilizumabe), porém informa que esse tratamento pode estar associado a diminuição do risco de desenvolvimento de síndrome de liberação de citocinas de alto grau.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sem estudos comparativos para o tratamento com epicoritamabe. Esse tratamento esteve associado a 63% de taxa de resposta global e aproximadamente 39% de taxa de resposta completa. Sem estudos randomizados para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas com tocilizumabe, no entanto esteve associado a eficácia de 80% no tratamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B e síndrome de liberação de citocinas.

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

Conclusão

Tecnologia: EPCORITAMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existe ensaio clínico randomizado que demonstre o real benefício do tratamento do linfoma não-Hodgkin refratário a duas ou mais linhas de tratamento com epcoritamabe. No entanto, existe estudo de fase II que associou o uso desse medicamento a 63% de taxa de resposta global (regressão da doença em exames) e aproximadamente 39% de taxa de resposta completa (regressão completa da doença em exames). Falta evidência comparada de benefícios clínicos relevantes como sobrevida global ou qualificação para transplante de medula óssea para tecnologia.
Para o uso de tocilizumabe para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas, geralmente associada ao tratamento de linfomas e leucemias com epcoritamabe, não existem ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica. A sua eficácia é descrita apenas em estudos retrospectivos no contexto de tratamento com terapias CAR-T cell.
Além do benefício incerto, dado o altíssimo custo dessa combinação de tratamentos é razoável estimar que os medicamentos apresentem um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agência de avaliação de tecnologias do Reino Unido recomendou a incorporação do epcoritamabe tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço com o fabricante. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da

coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e refratária, com baixa expectativa de vida e acometendo pessoas na terceira década de vida. No entanto, frente a incerteza de benefício incremental relevante; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à 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. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/ddt_linfomadifusob_26092014.pdf
2. Freedman AS, Friedberg JW, Aster, JC. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma
3. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de abril de 2023;41(12):2238–47.
4. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. Leukemia. dezembro de 2024;38(12):2653–62.
5. Luan C, Wang H, Zhou J, Long Z, Chen X, Chen X, et al. Improved efficacy with early tocilizumab in the prophylaxis and treatment of cytokine release syndrome of chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy for diffuse large B-cell lymphoma than acute lymphoblastic leukemia. Biomed Technol. 1o de setembro de 2023;3:59–65.
6. National Institute For Health And Care Excellence. Epcoritamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments [TA954] [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta954
7. National Institute for Health and Care Excellence. Anticytokine Therapy and Corticosteroids for Cytokine Release Syndrome and for Neurotoxicity Following T-Cell Engager or CAR T-Cell Therapy [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/anticytokine-therapy-and-corticosteroids-cytokine-release-syndrome-and-neurotoxicity-following-t

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente que, segundo laudo médico (Evento 1 - LAUDO7), recebeu diagnóstico de linfoma não Hodgkin em abril de 2024, inicialmente classificado como linfoma folicular grau II, com massa bulky abdominal. Foi tratado com regime quimioterápico R-CHOP a partir de maio de 2024, sem resposta após quatro ciclos. Em setembro de 2024 uma nova biópsia revelou a transformação para linfoma difuso de grandes células B, triplo

expressor. Realizou esquema R-GemOx por quatro ciclos, também sem resposta. Após internação em dezembro de 2024, foi observada infiltração em região renal direita e iniciado protocolo ICE em janeiro de 2025. O laudo de janeiro de 2025 reporta o estadiamento clínico atual como IVB, com foco extranodal e sintomas constitucionais (Evento 1 - LAUDO7). Nesse contexto, pleiteia tratamento com epcoritamabe e tocilizumabe (Evento 1 - LAUDO9).

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 (1). 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.