

Nota Técnica 65143

Data de conclusão: 17/02/2022 15:51:39

Paciente

Idade: 69 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: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 65143

CID: C88.0 - Macroglobulinemia de Waldenström

Diagnóstico: Macroglobulinemia de Waldenström

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, laudo de exame de PET-CT, laudos de exames laboratoriais e de imunofenotipagem.

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 6 aplicações de 690 mg. Aplicar 690 mg endovenoso sempre no dia 1 do ciclo durante 6 ciclos sendo cada um deles de 21 dias, totalizando 6 aplicações de 690 mg

Uso contínuo? Sim

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

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: 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? 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: 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 de 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.

Um segundo estudo retrospectivo comparou a efetividade de dois esquemas terapêuticos: rituximabe+bendamustina (RB) vs. dexametasona, rituximabe e ciclofosfamida (DRC) em pacientes com diagnóstico de MW refratário ([10](#)). Na maioria dos casos o tratamento prévio deu-se com rituximabe em monoterapia (45%). Do total de 160 pacientes, 60 receberam RB e 100 fizeram uso de DRC. A taxa de resposta não diferiu estatisticamente entre os grupos (95% vs. 81%, $P=0,45$), bem como a mediana de sobrevida livre de progressão da doença (58 meses vs. 32 meses, $P=0,08$). Não foi avaliada sobrevida global. A taxa de eventos adversos graves também foi similar entre grupos. Os eventos adversos graves mais frequentemente associados ao tratamento foram neutropenia (11%), infecções (5%), trombocitopenia (2%) e náuseas / vômitos (2%).

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 (ausência de grupo comparador em um deles), porém indicam que o tratamento pode ser efetivo e bem tolerado. Não encontramos avaliações de custo-efetividade deste esquema terapêutico nesta condição, nem avaliações de agências nacionais ou internacionais, porém o rituximabe na dose prescrita não é um medicamento de custo excessivo e os demais componentes do esquema terapêutico já estão disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

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. 2020;](#)
[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. 2019;](#)
[6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Waldenstrom Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx\)](#)
[7. Dimopoulos MA, Kastiris 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, Kyrtsenis 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.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de Macroglobulinemia de Waldenstrom, diagnosticado em 2018. Para tratamento desta doença realizou quimioterapia com esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) de setembro de 2019 a abril de 2020, com melhora parcial dos sintomas. Apesar disso, apresentou progressão e atualmente apresenta anemia com necessidade de transfusões frequentes, sintomas constitucionais, plaquetopenia e imunossupressão. Neste contexto, é pleiteado o tratamento com rituximabe, dexametasona e ciclofosfamida (sendo que os dois últimos estão disponíveis no SUS).

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 sobrevida média de cerca de 60 meses (5 anos) após o diagnóstico: enquanto que casos mais graves apresentam sobrevida média 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 ou não ao rituximabe.