Nota Técnica 72289

Data de conclusão: 12/04/2022 14:45:46

Paciente

Idade: 58 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 72289

CID: C85.9 - Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, exame anatomopatológico complementado por imuno-histoquímica

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 500mg 6 frascos. Aplicar 1 frasco EV a cada 21 dias.
Rituximabe 100mg 18 frascos. Aplicar 3 frascos EV a cada 21 dias.

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: não para a indicação relacionada pela parte autora.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RITUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RITUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O rituximabe é um anticorpo monoclonal de origem humana/murina que se liga de maneira específica ao antígeno CD20 expresso pelas células malignas do linfoma, assim como dos linfócitos B saudáveis (10). Entre os efeitos adversos que podemos observar com o seu estão as reações infusionais, citopenias (especialmente neutropenia) e hipogamaglobulinemia.
Em estudo de Lenz e colaboradores (11), 122 pacientes com idade de até 65 anos, foram randomizados para receber CHOP ou R-CHOP por 6 ciclos. A dose do Rituximabe no grupo intervenção era de 375 mg/m². Mais pacientes no grupo intervenção apresentaram resposta completa (34% vs 7%), além de uma sobrevida livre de falha terapêutica maior (21 meses vs. 14 meses), ambos resultados de significância estatística. Não foi demonstrada diferença estatística nos desfechos sobrevida livre de progressão e sobrevida geral, todavia o cálculo do tamanho amostral foi realizado com base no desfecho primário (resposta geral), de maneira que o tamanho amostral limita a possibilidade de conclusões a seu respeito no presente estudo.
Outro estudo publicado em 2016 (12), avaliou a adição de Rituximabe ao esquema de quimioterapia combinado de Fludarabina e Ciclofosfamida por até 8 ciclos, de maneira randomizada. O grupo intervenção apresentou taxas mais altas de resposta objetiva ao tratamento (73% vs. 68%) e resposta completa (52% vs. 39%). Neste estudo a adição de Rituximabe determinou uma redução do risco de óbito de 31% (HR = 0,69 IC95% 0,54-0,90), sendo a sobrevida geral em 2 anos 9% maior no grupo intervenção.
Meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados de 2007 (13) avaliou a adição de Rituximabe a protocolo de indução no tratamento de Linfomas Indolentes (Linfoma Folicular e Linfoma de Células do Manto). Neste estudo o hazard ratio para controle oncológico da doença foi 0,62 (IC95% 0,55-0,71) e para sobrevida geral foi 0,65 (IC95% 0,54-0,78). De maneira que concluímos que há benefício da adição de Rituximabe a regimes de poliquimioterapia para o tratamento de LCM.
Em observação pertinente ao caso em tela, estudo europeu com quase 500 indivíduos, comparou o uso de R-CHOP por 6 ciclos com R-CHOP intercalado com R-DHAP por 6 ciclos (3 ciclos cada) seguido de transplante autólogo de medula óssea (14). Neste estudo a adição do esquema baseado em arabinosideo-C aumentou sobrevida livre de progressão (HR 0,55 [IC95% 0,42-0,71) e demonstrou uma tendência a aumento de sobrevida geral (HR 0,78 [IC95% 0,57-1,07]).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida geral.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O medicamento Rituximabe apresenta benefício em desfechos relevantes quando adicionado a quimioterapia convencional no tratamento do Linfoma de Células do Manto. Atualmente, é consenso que os melhores resultados a longo prazo estão relacionados ao uso de Rituximabe em combinação com poliquimioterapia com arabinosideo-C seguido de transplante autólogo de medula óssea, ainda que sem intenção curativa.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. setembro de 2014;25:iii83–92.
2. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mantle cell lymphoma - UpToDate [Internet]. [citado 22 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mantle-cell-lymphoma?search=mantle%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~91&usage_type=default&display_rank=1#H2
3. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Blood. 1o de janeiro de 2015;125(1):48–55.
4. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 9 de agosto de 2012;367(6):520–31.
5. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/123/19/2944/32655/Randomized-trial-of-bendamustine-rituximab-or-R
6. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.25226
7. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, Evangelista A, Mian M, Tavarozzi R, et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 1o de janeiro de 2021;8(1):e34–44.
8. Herold M, Haas A, Srock S, Neser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de maio de 2007;25(15):1986–92.
9. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma | NEJM [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1306220
10. 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
11. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de março de 2005;23(9):1984–92.
12. Rule S, Smith P, Johnson PWM, Bolam S, Follows G, Gambell J, et al. The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide chemotherapy results in a significant improvement in overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: results of a randomized UK National Cancer Research Institute trial. Haematologica. fevereiro de 2016;101(2):235–40.
13. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2 de maio de 2007;99(9):706–14.
14. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet Lond Engl. 6 de agosto de 2016;388(10044):565–75.
15. Monga N, Garside J, Gurung B, Quigley J, O'Donovan P, Tapprich C, et al. Cost-Effectiveness Analyses, Costs and Resource Use, and Health-Related Quality of Life in Patients with Follicular or Marginal Zone Lymphoma: Systematic Reviews. PharmacoEconomics - Open. dezembro de 2020;4(4):575–91.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é paciente do sexo masculino de 56 anos, diagnosticado em outubro de 2021 com Linfoma Não Hodgkin de Células do Manto após biópsia de lesões mediastinais. Pleiteia o anticorpo monoclonal Rituximabe, para ser administrado em concomitância com os protocolos de quimioterapia CHOP e DHAP na fase de indução do seu tratamento.
O Linfoma de Células Manto (LCM) é uma neoplasia maligna de células do sistema imune, os linfócitos B maduros. 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, o seu tratamento é escolhido de acordo com o status de performance da saúde geral do paciente (ECOG) (1,3). 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 (3–5) seguidos de terapia de manutenção, conforme disponibilidade (por exemplo lenalidomida, rituximabe, interferon) (4,6–8). 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 (4,9) para consolidação terapêutica com intenção curativa.