

Nota Técnica 94635

Data de conclusão: 09/09/2022 17:05:32

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canoas/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 Substituto da 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 94635

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 e exames complementares

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/50mL, aplicar 500mg (1 frasco), endovenoso, a cada 8 semanas, por 12 ciclos, e rituximabe 100mg/10mL, aplicar 200mg (2 frascos), endovenoso, a cada 8 semanas, por 12 ciclos. Dose necessária para cada ciclo: 700mg.

Uso contínuo? -

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? 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 (9).

Como terapia de manutenção para tratamento de linfoma de células do manto, este medicamento foi testado em ensaio clínico randomizado de fase III conduzido por Kluin-Nelemans et al (3) em 2012. Neste estudo, pacientes não candidatos a um transplante autólogo de medula óssea em primeira linha, porém capazes de receber quimioterapia convencional, foram randomizados a receber terapia de indução com os esquemas R-FC ou R-CHOP. Em seguida os pacientes que apresentaram resposta completa ou resposta parcial foram randomizados a receber terapia de manutenção com rituximabe 375 mg/m² a cada 2 meses por via endovenosa ou interferon alfa 3.000.000 UI, 3 vezes por semana, por via subcutânea pelo período de 2 anos. Ajustes de dose eram previstos conforme toxicidade dos tratamentos.

Entre os 560 pacientes randomizados para terapia de indução o esquema R-CHOP demonstrou superioridade para o desfecho sobrevida geral (sobrevida geral em 4 anos 62% vs 47%, P=0,005) (3). Entre os 184 pacientes que receberam R-CHOP e que seguiram para randomização da terapia de manutenção, o rituximabe demonstrou benefício nos desfechos sobrevida livre de progressão (HR 0,55; IC95% 0,36 a 0,87; P=0,01) e sobrevida geral (sobrevida geral em 4 anos 87% - rituximab - vs 63% - interferon alfa, P=0,005) (3). Efeitos adversos hematológicos foram mais pronunciados no grupo de pacientes que recebeu interferon, enquanto que pacientes que receberam rituximabe apresentaram incidência maior de infecções porém sem maior repercussão clínica.

Adicionalmente, metanálise de 7 estudos (3 ensaios clínicos randomizados e 4 estudos observacionais) (5), que incluiu estudos com pacientes com diagnóstico de linfoma de células do manto no cenário de manutenção após remissão completa (em 1ª ou 2ª linha, tendo recebido ou não transplante autólogo de medula óssea), corrobora o benefício em sobrevida livre de progressão nestes diferentes cenários.

Não foram encontradas análises de custo-efetividade ou pareceres de agências internacionais (NICE, CADHT, SMC) de avaliações de tecnologia sobre rituximabe como manutenção nesta condição clínica específica.

Ainda assim, estudo francês, entre pacientes com linfoma folicular, avaliou o uso da terapia de manutenção com rituximabe após 2 anos de seguimento. O horizonte de tempo da avaliação foi amplo, sendo utilizado métodos de extrapolação e modelagem (p.ex. Weibull) para esta estimativa. Neste estudo, o uso da terapia de manutenção com rituximab apresentou um ICER de € 7.612,00 por ano de vida ganho e € 8.729,00 por QALY ganho. Considerando-se um limiar de € 10.000,00 por QALY, identificou-se uma alta probabilidade desta forma de terapia ser custo-efetiva (10).

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O presente tratamento apresenta evidência científica adequada de benefício não apenas em sobrevida livre de progressão, mas também, para sobrevida geral entre pacientes com Linfoma de Células do Manto que não receberam um auto-enxerto de medula óssea em primeira linha, condição na qual se encontra o paciente. O PCDT para tratamento de Linfoma Folicular CD20 não favorece o uso de terapia de manutenção baseado no fato de o benefício se limitar à sobrevida livre de progressão e não apresentar benefício em sobrevida geral (11). No entanto, conforme corroborado por pelo menos 1 ensaio clínico randomizado de boa qualidade (3,5), entre pacientes com Linfoma de Células do Manto a terapia de manutenção com rituximabe apresenta, sim, benefício em sobrevida geral.

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.* 2014 Sep;25:iii83–92.
2. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood.* 2015 Jan 1;125(1):48–55.
3. 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.* 2012 Aug 9;367(6):520–31.
4. 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]. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/123/19/2944/32655/Randomized-trial-of-bendamustine-rituximab-or-R>
5. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis [Internet]. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.25226>
6. 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.* 2021 Jan 1;8(1):e34–44.
7. Herold M, Haas A, Srock S, Nesser 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.* 2007 May 20;25(15):1986–92.
8. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma | *NEJM* [Internet]. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1306220>

9. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Aug 30]. Available from: 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
10. Deconinck E, Miadi-Fargier H, Le Pen C, Brice P. Cost Effectiveness of Rituximab Maintenance Therapy in Follicular Lymphoma. *PharmacoEconomics*. 2010 Jan 1;28(1):35–46.
11. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT [Internet]. Ministério da Saúde. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>

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, conforme informações obtidas via laudo médico e exames complementares, é paciente do sexo masculino portador de Linfoma Não Hodgkin de Células do Manto, que após tratamento baseado em poliquimioterapia (esquema CHOP) apresentou resposta parcial. Para manter controle da doença de base (terapia de manutenção) pleiteia tratamento baseado em Rituximabe por 2 anos de duração.

O Linfoma de Células Manto é 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 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.

Trata-se de neoplasia agressiva e com alto potencial de recaída, o seu tratamento é escolhido de acordo com o performance status do paciente (1,2). De maneira simplificada, pacientes com idade menor do que 65 anos e bom desempenho geral 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 performance status inadequado recebem esquema de quimioterapia convencional baseado em R-CHOP ou R-Bendamustina, ou mesmo esquemas de quimioterapia menos intensivos (2–4). O tratamento de manutenção foi avaliado com diferentes agentes (lenalidomida, rituximab, interferon) (3,5–7), e em diferentes cenários (pacientes submetidos e não submetidos a transplante autólogo em primeira linha), entre pacientes tratados em primeira linha. Em geral, os tratamentos de manutenção prolongam a sobrevida livre de progressão e, entre pacientes que não receberam TMO autólogo em primeira linha, prolongam sobrevida geral.

No cenário da doença recaída/refratária o tratamento também depende da idade e performance status geral de saúde do paciente. O tratamento pode envolver quimioterapia de resgate, inibidores da tirosina quinase de Bruton. Pacientes jovens, após se atingir bom controle oncológico com terapia de resgate, com doador aparentado compatível, podem receber transplante alogênico de medula óssea (3,8) para consolidação terapêutica.