

Nota Técnica 55331

Data de conclusão: 22/11/2021 18:42:38

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 55331

CID: C82 - Linfoma não-Hodgkin, folicular (nodular)

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin, folicular (nodular)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e exame anatomopatológico complementado por imunohistoquímica.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RITUXIMABE

Via de administração: IV

Posologia: rituximabe 900mg a cada 3 meses por 2 anos.

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: 2 ano(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? Sim

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 existem

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 3.476,72

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RITUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RITUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: 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 e está presente em mais de 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Com isso, o rituximabe inicia reações imunológicas que levarão à destruição das células B (2).

Ensaio clínico foi publicado em 2009 e randomizou pacientes com linfoma indolente estágio III ou IV que haviam recebido quimioterapia sistêmica sem anticorpo monoclonal anti-CD20 para observação sem tratamento (n=158) ou uso de rituximabe (n=153). A terapia com rituximabe aumentou a sobrevida livre de progressão (desfecho primário do estudo): 4,3 anos vs. 1,3 anos (HR 0,4 IC95% 0,3 a 0,5). Estes resultados foram semelhantes quando se avaliou somente os pacientes com LF (n=228). Apesar disso, a sobrevida global após 3 anos de acompanhamento não foi diferente no grupo rituximabe (92%) e no grupo observação (86%), resultando em HR de 0,5 (IC95% 0,4 a 1,1) (3).

O estudo pivotal PRIMA conduzido por Salles et al, teve publicação recente de seguimento prolongado (4) após seguimento mediano de 9 anos. Neste estudo, pacientes que receberam como terapia inicial regimes baseados na combinação Rituximabe + Poliquimioterapia e apresentaram resposta clínica objetiva foram randomizados a receber terapia de manutenção com Rituximabe (n = 505) ou observação (n = 513). A sobrevida livre de progressão mediana foi 4,1 anos no grupo observação vs 10,5 anos no grupo Rituximabe. A sobrevida mediana nos dois grupos não foi atingida ao longo do seguimento do estudo, no entanto o uso do anti-CD20 como terapia de manutenção não apresentou impacto sobre o desfecho sobrevida geral HR = 1,04 (IC 95% 0,77-1,4, p = 0,79). Análise de sensibilidade não demonstrou benefício mais acentuado em nenhum subgrupo de pacientes. Efeitos adversos de grau 3 a 4 conforme terminologia usada de maneira corrente foram mais frequentes no grupo Rituximabe (56% vs 38%), infecções de grau 3 a 4 de um modo geral foram mais frequentes no grupo Rituximabe (4% vs 1%) (4).

Grupo italiano conduziu estudo com desenho semelhante, que incluiu pacientes com idade de 60-75 anos que receberam protocolos de quimioterapia de indução baseados na combinação anti-CD20 + quimioterapia. Neste estudo, o tempo da terapia de manutenção foi menor, 8 meses, e o resultado foi considerado 'negativo' para PFS em 3 anos com HR 0,74 (IC 95% 0,45-1,21, p = 0,22) e para sobrevida geral (5). Revisão sistemática de 2018 (6), buscou na literatura médica estudos que compararam a terapia de manutenção após quimio-imunoterapia em primeira linha, e após revisão de 309 registros e revisão de 28 manuscritos incluiu os dados do estudo conduzido por Vitolo et al.(5) e Salles et al (4,7).

Análise combinada em segunda meta-análise em que foram utilizados dados individuais dos participantes, neste estudo todos os pesquisadores de ensaios clínicos randomizados que compararam a terapia com rituximabe vs. observação sem tratamento ou tratamento apenas na recidiva foram convidados a participar (8). Com isso, foram obtidas características basais dos pacientes e da doença, tempo para progressão e morte de cada paciente. Dos 11 grupos convidados, 7 aceitaram (n=2.317 pacientes). Na análise apresentada pelos autores, a sobrevida global foi maior no grupo que usou rituximabe (HR 0,79 IC95% 0,66 a 0,96). Além disso, a sobrevida livre de progressão também foi maior no grupo que recebeu o medicamento

(HR 0,57 IC95% 0,51 a 0,64). Apesar desse resultado favorável para algumas análises de subgrupos não demonstram benefício. Por exemplo, quando somente pacientes que receberam rituximabe na terapia de indução (como o paciente em tela) foram avaliados, a sobrevida global não foi diferente nos dois braços do estudo: HR 0,85 (IC95% 0,67 a 1,0). Da mesma forma, quando os autores analisaram a sobrevida global somente de pacientes que receberam rituximabe após uma primeira terapia de indução também não demonstrou benefício: HR 0,92 (IC95% 0,70 a 1,20) (8).

Em análise adicional de qualidade de vida entre estes pacientes estudados (9), aplicando-se a escala EORTC-QLQ-C30, não houve melhora em parâmetros de qualidade de vida entre pacientes que receberam Rituximabe como terapia de manutenção ao longo do seguimento do estudo. Ao final do seguimento neutropenia foi mais frequente no grupo Rituximabe (4,5% vs 1%) (9).

Dessa forma, observa-se que, baseado na literatura disponível, o rituximabe em terapia de manutenção após um ciclo de terapia de indução aumenta a sobrevida livre de progressão, porém não impacta na sobrevida global dos pacientes. É importante levar em consideração que a maioria dos pacientes que apresentam progressão necessitarão de algum tratamento, mais comumente com uso de quimioterapia.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ganho de sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Em pacientes com LF a terapia de manutenção com rituximabe após terapia de indução incluindo este medicamento aumenta a sobrevida livre de progressão, porém sem aumentar a sobrevida global. Uma vez que essa doença é caracterizada por recidivas com necessidade de tratamento, a diminuição ou atraso destes eventos é de interesse para o paciente e para o sistema de saúde. Ademais, estudos econômicos conduzidos em diferentes realidades apontam que essa intervenção seja custo-efetiva. Este tratamento deve ser mantido até que se complete o tempo de tratamento ou que o paciente apresente recorrência da doença com necessidade de tratamento (o que acontecer primeiro).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. [Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT \[Internet\]. Ministério da Saúde. \[citado 26 de agosto de 2021\]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt)
2. [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

3. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1o de abril de 2009;27(10):1607–14.

4. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1o de novembro de 2019;37(31):2815–24.

5. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A, et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de setembro de 2013;31(27):3351–9.

6. Hilal T, Leis JF, Reeder CB. Rituximab Maintenance Therapy After First-Line Induction Chemoimmunotherapy for Follicular Lymphoma. *JAMA Oncol*. 1o de junho de 2018;4(6):859–60.

7. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 1o de janeiro de 2011;377(9759):42–51.

8. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubín C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. maio de 2017;76:216–25.

9. Zhou X, Wang J, Zhang J, Copley-Merriman C, Torigoe Y, Reyes C, et al. Symptoms and toxicity of rituximab maintenance relative to observation following immunochemotherapy in patients with follicular lymphoma. *Hematology*. 1o de abril de 2015;20(3):129–36.

10. Overview | Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 4 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta226>

11. TITLE: Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Clinical and Cost-. :20.

12. Pereira C, Rubio TC, Rubio RD. Cost-Effectiveness Analysis of Maintenance Treatment With Rituximab In Patients With Follicular Lymphoma Responding To First Line Induction Therapy In Portugal. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. novembro de 2014;17(7):A530-531.

13. Castro Gómez AJ, López-Guillermo A, Rueda Domínguez A, Salar A, Varela Moreno C, Rubio-Terrés C. [Cost-effectiveness analysis of maintenance therapy with rituximab in patients with follicular lymphoma responding to induction therapy at the first line]. *Rev Esp Salud Publica*. abril de 2012;86(2):163–76.

14. Monga N, Garside J, Gurung B, Quigley J, O'Donovan P, Tappich 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: pacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, menos comumente, a finalidade curativa. A cada sucessiva recidiva e retratamento, os períodos livres de progressão da doença e a sobrevida diminuem. Opções de tratamento sistêmico de primeira linha para doentes sintomáticos incluem quimioterapia com agente único ou a combinação de agentes alquilantes, com ou sem corticosteróide. Outras opções para terapia de manutenção atualmente em Linfoma Folicular também são o Obinutuzumab e a Lenalidomida. Esquemas poliquimioterápicos com rituximabe também são opções para tratamento de primeira linha, como realizado no caso em tela.