

Nota Técnica 89442

Data de conclusão: 10/08/2022 16:24:00

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Serafina Corrêa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 89442

CID: C82.2 - Linfoma não-Hodgkin, grandes células, folicular

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin, grandes células, folicular

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): exame anatomopatológico e imuno-histoquímico de adenomegalia cervical

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: Aplicar 600mg via endovenosa, 1x ao dia, a cada 60 dias, por 12 ciclos (total de 12 ampolas 100mg e 12 ampolas 500mg para todo o tratamento).

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? Sim

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: Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular, no cenário clínico em que o paciente se encontra recomenda-se a espera vigilante (1)

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 (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.

O uso do rituximabe como terapia de manutenção em pacientes com LF foi avaliado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular. Neste documento é descrito que não foi observado impacto do uso deste medicamento sobre a mortalidade e qualidade de vida. Esta afirmação é baseada principalmente em dois estudos, um ensaio clínico randomizado e uma revisão sistemática.

O ensaio clínico foi publicado em 2009 e randomizou pacientes com linfoma indolente estágio III ou IV que haviam recebido quimioterapia sistêmica 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). A revisão sistemática foi publicada em 2011 e demonstrou que o uso do rituximabe aumentou a sobrevida global daqueles pacientes que apresentam doença refratária ou recidivada, mas não nos pacientes somente submetidos a terapia de indução (como no caso do paciente em tela): HR 0,86 (IC95% 0,60 a 1,25) (4).

Apesar de serem dois estudos relativamente antigos, estudos mais recentes não parecem mudar este endimento. Uma revisão sistemática publicada em 2018 e citada no processo pela parte autora apresenta resultados semelhantes (5). Nesta revisão foram incluídos dois ensaios clínicos que avaliaram exatamente o contexto aqui estudado. Em um dos estudos foi demonstrado um aumento da taxa de sobrevida livre de progressão em 6 anos (59,2% vs. 42,7%; HR 0,58 IC95% 0,48-0,69; P <0,001), porém sem impacto em sobrevida global (cerca de 88% para ambos os grupos) e qualidade de vida (6). O segundo estudo citado nesta revisão sistemática randomizou pacientes mais idosos (60 a 75 anos) e não demonstrou diferença em ambos os desfechos (sobrevida livre de progressão e sobrevida global) (7).

Para avaliar a terapia de manutenção com rituximabe em comparação com a observação e poder relacionar a resposta observada de acordo com diferentes características clínicas dos pacientes, foi realizada uma segunda revisão sistemática com metanálise, desta vez utilizando dados individuais dos participantes (8). 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. Com isso, foram obtidas características basais dos pacientes e da doença, tempo para progressão e morte de cada paciente. Dos 11 grupos de pesquisadores convidados a participar, 7 aceitaram (n=2.317 pacientes). Quando todos os pacientes foram avaliados, 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 (como o paciente em tela) também não demonstrou benefício: HR 0,92 (IC95% 0,70 a 1,20). Estas análises devem ser vistas com cuidado, uma vez que com a diminuição do número de pacientes há diminuição da capacidade do estudo demonstrar diferenças que podem existir.

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.

O rituximabe é produzido por diversas indústrias farmacêuticas, com diversos nomes comerciais e está disponível na apresentação endovenosa de 10 mg/ml em frascos de 50 ml (500 mg) e 10 ml (100 mg). A prescrição do paciente é de 600 mg, de 2/2 meses, por 24 meses. Esta dose pode ser obtida com o uso de uma ampola de 500 mg e uma ampola de 100 mg a cada ciclo. O custo total do tratamento está apresentado acima com os representantes de menor custo na tabela CMED no dia 10/04/2020, que são os medicamentos produzidos pela indústria Sandoz do Brasil.

O National Institute of Clinical Excellence (NICE) do sistema de saúde inglês recomenda a terapia de manutenção com rituximabe como uma opção para o tratamento do LF que respondeu à terapia de indução de primeira linha com rituximabe em combinação com quimioterapia. Na avaliação de custo efetividade, em diversos modelos diferentes, a razão de custo incremental (ICER) dessa terapia variou de £ 24.600 a £ 35.000 por QALY ganho sendo considerado custo-efetivo naquele cenário (9).

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do sistema de saúde canadense em uma revisão sobre uso de rituximabe em linfoma relata que o rituximabe pode ser usado para terapia de manutenção em pacientes com LF estágio III ou IV. Além disso, este documento relata que

existem evidências de que o tratamento de manutenção de até dois anos com rituximabe prolonga a remissão e aumenta a sobrevida global em pacientes com LF após diferentes regimes de indução. No entanto, taxas significativamente mais altas de infecções foram observadas quando o rituximabe é usado para terapia de manutenção em pacientes com LF. Em

relação a custo efetividade, foi relatado que na perspectiva do sistema de saúde canadense este tratamento parece ser custo-efetivo (10).

Em um estudo de custo efetividade realizado na perspectiva do sistema de saúde de Portugal, o tratamento de manutenção com rituximabe foi considerado custo efetivo, com ICER de €10.674 por QUALY ganho (11). Um estudo espanhol encontrou resultados semelhantes: ICER de €6.253 por QUALY ganho (12). Uma revisão sistemática de estudos de custo efetividade demonstrou que nos pacientes que responderam ao tratamento de primeira linha, a manutenção com rituximabe teve um ICER por QUALY ganho de cerca de £15.978 no Reino Unido; U\$34.842 nos EUA e AUD\$74.989 na Austrália. Em todos estes cenários o tratamento foi considerado custo-efetivo (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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.

O tempo de tratamento estudado neste cenário clínico foi de 2 anos, logo este deve ser o tempo utilizado pelo paciente. Pela gravidade da doença, recomenda-se que o mesmo seja iniciado dentro do período mais breve possível. 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. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do

Linfoma Folicular. Disponível em:

<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/13/MINUTA-de-Portaria-SAS-Linfoma-Folicular-03-10-2014.pdf>

2. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Rituximabe para o tratamento de linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RTX_linfomafolicular_55-FINAL.pdf
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.* 2009 Apr 1;27(10):1607–14.

4. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz S-F, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Dec 7;103(23):1799–806.
5. Hilal T, Leis JF, Reeder CB. Rituximab Maintenance Therapy After First-Line Induction Chemoimmunotherapy for Follicular Lymphoma. *JAMA Oncol.* 2018 Jun 1;4(6):859–60.
6. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, et al. Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy. *Blood.* 2013, 122 (21): 509.
7. 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.* 2013 Sep 20;31(27):3351–9.
8. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma—Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017 May; 76:216-225.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma | Guidance | NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta226>
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/L0147%20Rituximab%20for%20Lymphoma%20final.pdf>
11. 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.* 2014 Nov;17(7):A530–1.
12. 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*. 2012 Mar;86(2):163–76.

13. 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. *Pharmacoecon Open*. 2020 Mar 21.

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 laudos que informam ser portadora sintomática de

Linfoma não hodgkin, folicular, grau 3B, estágio clínico IIB, com diagnóstico em julho de 2019. Como terapia de primeira linha foi tratado com o protocolo de quimioterapia R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, adriamicina/doxorubicina, vincristina e prednisona) e atualmente apresenta doença controlada. Dessa forma, visando diminuir a chance de recidiva está sendo solicitado o tratamento de manutenção com rituximabe. O objetivo do tratamento, portanto, não é curativo, mas sim ganho de sobrevida livre de progressão. Portanto, o uso do rituximabe a ser avaliado nesta nota técnica é como terapia de manutenção em paciente previamente tratado somente com terapia de indução. A terapia de manutenção é o tratamento dado aos pacientes que responderam à quimioterapia inicial (“de indução”), com objetivo de ajudar a manter o câncer em remissão.

O LF é uma doença indolente, recidivante e de evolução crônica. A maior parte dos pacientes (90%) se apresenta ao diagnóstico com doença avançada, mas a taxa de sobrevida global em 5 anos alcança 72%-77% e a sobrevida média é de cerca de 8-10 anos (1). As manifestações clínicas podem incluir febre, sudorese noturna, perda ponderal, fadiga e massa em topografia de cadeia de linfonodos, bem como falência da hematopoese. Muitos pacientes, no entanto, são assintomáticos ao diagnóstico.

A história natural do LF é heterogênea, e os pacientes apresentam caracteristicamente períodos de remissão com duração imprevisível, de modo que apenas aqueles com sintomas ou com rápida progressão da doença necessitam tratamento antineoplásico. Alguns pacientes têm doença indolente que apresenta pouca ou nenhuma progressão ao longo de várias décadas. Assim, certos pacientes podem permanecer em seguimento por período variável, sob observação clínica, e mesmo nunca necessitarem de radioterapia ou de um tratamento sistêmico (quimioterapia). Em contraste, ao longo dos anos, 20%-30% dos pacientes falecem devido a transformação de sua doença para linfoma de alto grau ou por complicações clínicas decorrentes do LF (1). Os objetivos do cuidado do doente com LF são reduzir o impacto 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. Esquemas poliquimioterápicos com rituximabe também são opções para tratamento de primeira linha, como realizado no caso em tela.