

NOTA TÉCNICA Nº 2428/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Araraquara
- 1.3. Processo nº: 5001235-93.2022.4.03.6120
- 1.4. Data da Solicitação: 15/06/2023
- 1.5. Data da Resposta: 22.06.2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 01/03/1947 – 76 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Araraquara/SP
- 2.4. Histórico da doença: Linfoma Folicular Grau 2 – CID10 C82

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
RITUXIMABE 100 MG E 500 MG
- 4.2. Princípio Ativo: o mesmo
- 4.3. Registro na ANVISA: Sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim.
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/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.
- 4.10. Recomendações da CONITEC: Não recomendada.

5. Discussão e Conclusão

- 5.1. 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). 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). Apesar de serem dois estudos relativamente antigos, estudos mais recentes não parecem mudar este entendimento. Uma revisão sistemática publicada em 2018 apresenta resultados semelhantes. 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. 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). 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. 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). 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 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 e potencialmente com transplante de medula óssea (autólogo ou alogênico).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento da sobrevida livre de progressão

5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: 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).

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

SIM, com potencial risco de vida

SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RTX_linfomafollicular_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.

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP