Nota Técnica 349044

Data de conclusão: 16/05/2025 16:07:45

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Gabriel/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 Uruguaiana

Tecnologia 349044

CID: C82.0 - Linfoma não-Hodgkin, pequenas células clivadas, folicular

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin, pequenas células clivadas, folicular

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, 03 ampolas - 100mg, 03 ampolas. Aplicar 600mg EV a cada 60 dias por 24 meses. Solicitação para início de tratamento: 3 doses (06 meses).

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? 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: Efetividade, eficácia e segurança:
O rituximabe é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição (3). 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 levam 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 (1). Neste documento é descrito que não foi observado impacto no uso deste medicamento sobre a mortalidade e qualidade de vida. Esta afirmação é baseada, principalmente, em dois estudos: um ensaio clínico randomizado (ECR) e uma revisão sistemática (RS). O ECR foi publicado em 2009 e randomizou pacientes com linfoma indolente (baixa taxa de proliferação celular, ou seja, progridem lentamente) 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 (SLP) (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 avaliados somente os pacientes com linfoma do tipo folicular, como é o caso em tela (n=228). Apesar disso, a SG 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) (4). Em consonância, a RS foi publicada em 2011 e demonstrou que o uso do rituximabe aumentou a SG daqueles pacientes que apresentam doença refratária ou recidivada, mas não nos pacientes que tiveram resposta com a terapia de indução sem apresentar refratariedade ou recidiva (como no caso do paciente em tela): HR 0,86 (IC95% 0,60 a 1,25) (5).
Apesar de serem dois estudos relativamente antigos, estudos mais recentes não parecem mudar este entendimento. Uma RS publicada em 2018 apresenta resultados semelhantes (6). 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 SLP em 6 anos (59,2% vs. 42,7%; HR 0,58; IC95% 0,48 a 0,69; P<0,001), porém sem impacto em SG (cerca de 88% para ambos os grupos) e qualidade de vida (7). O segundo estudo citado nesta RS randomizou pacientes idosos (60 a 75 anos) e não demonstrou diferença em ambos os desfechos (SLP e SGl) (8).
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 RS com metanálise, desta vez utilizando dados individuais dos participantes (9). Neste estudo, todos os pesquisadores de ECR 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 SLP foi maior no grupo que recebeu o medicamento (HR 0,57; IC95% 0,51 a 0,64), resultado mantido em todas as análises de subgrupo performadas. Além disso, a SG foi maior no grupo que usou rituximabe (HR 0,79; IC95% 0,66 a 0,96); contudo, algumas análises de subgrupos não demonstram benefício. Por exemplo, quando pacientes que receberam rituximabe na terapia de indução (como a paciente em tela) foram avaliados, a SG 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 SG de pacientes que receberam apenas 1 terapia de indução versus aqueles que receberam duas ou mais, o uso do rituximabe como manutenção também não demonstrou benefício: HR 0,92 (IC95% 0,70 a 1,20). Por fim, quando considerados na análise apenas aqueles pacientes com estadiamento 3, mais uma vez, não foi observado benefício: HR 0,84 (IC95% 0,41 a 1,72). 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 SLP, porém não impacta na SG dos pacientes. É importante levar em consideração que a maioria dos pacientes que apresentam progressão necessitarão de algum tratamento, mais comumente, quimioterapia.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL12 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML		R$ 5.429,,91	R$ 65.158,92
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL12 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 1.085,97	R$ 13.031,64
TOTAL	R$ 78.190,56			

* Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

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). Conforme consulta à tabela CMED em agosto de 2024 e a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima. Cabe ressaltar que, embora o valor total considere 2 anos de tratamento, a parte autora teve a antecipação de tutela deferida em 18/10/2023.

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 (10). 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.
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 (11). 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 SG 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.
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 (12). 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: aumento da sobrevida livre de progressão, porém sem impacto na sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Em pacientes com linfoma folicular a terapia de manutenção com rituximabe, após terapia de indução incluindo este medicamento aumenta a SLP em até seis anos, porém sem aumentar a SG. 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.. 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. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular [Internet]. 2014. Disponível em: http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/13/MINUTA-de-Portaria-SAS-Linfoma-Folicular-03-10-2014.pdf
2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Rituximabe em monoterapia para pacientes com linfoma folicular assintomático, independentemente do estádio inicial. [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240725_relatorio_906_rituximabe_monoterapia.pdf
3. Abdulla NE, Ninan MJ, Markowitz AB. Rituximab. BioDrugs. 2012;26(2):71–82.
4. 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;27(10):1607.
5. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Ghielmini M, Hsu Schmitz S-F, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. JNCI J Natl Cancer Inst. 2009;101(4):248–55.
6. Hilal T, Leis JF, Reeder CB. Rituximab maintenance therapy after first-line induction chemoimmunotherapy for follicular lymphoma. JAMA Oncol. 2018;4(6):859–60.
7. 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. 2013;
8. 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;31(27):3351–9.
9. 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;76:216–25.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. [Internet]. 2011. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta226
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. [Internet]. 2010. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/L0147%20Rituximab%20for%20Lymphoma%20final.pdf
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Cost-Effectiveness Analysis of Maintenance Treatment With Rituximab In Patients With Follicular Lymphoma Responding To First Line Induction Therapy In Portugal. [Internet]. 2010. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/L0147%20Rituximab%20for%20Lymphoma%20final.pdf
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. PharmacoEconomics-Open. 2020;1–17.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora tem diagnóstico, conforme laudo médico e exame imuno-histoquímico de linfonodo cervical, de Linfoma Não Hodgkin de células B periféricas, folicular (CID-10 C82.0), de baixo grau, estágio clínico IVB desde setembro de 2022. Fez tratamento de primeira linha com a combinação de rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (esquema R-CHOP) por 6 ciclos (01/11/2022 a 10/04/2023) e pleiteia terapia de manutenção com rituximabe a cada 60 dias por dois anos, já deferida por tutela provisória em outubro de 2023.

O linfoma folicular (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 (SG) em 5 anos alcança 72% a 77% e a sobrevida média é de cerca de 8 a 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 (1). 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 tratamento sistêmico (quimioterapia). Em contraste, ao longo dos anos, 20% a 30% dos pacientes falecem devido a transformação de sua doença para linfoma de alto grau ou por complicações clínicas decorrentes do LF.

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 (1). 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.