



Brasília, DF | março de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Lenalidomida em combinação com rituximabe
para pacientes com linfoma folicular previamente tratados

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br> E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Monitoramento do horizonte tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Sigla	Descrição
ACE	Análise de Custo-Efetividade
ACU	Análise de Custo-Utilidade
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AV	Anos de Vida
AVAQ	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DR	Duração da resposta
HR	<i>Hazard ratio</i>
LNH	Linfoma não Hodgkin
LF	Linfoma folicular
LR	Lenalidomida associada com rituximabe
LZM	Linfoma de zona marginal
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
RoB 2.0	<i>Risk of Bias 2.0</i>
RS	Revisão Sistemática
PartSA	Análise de Sobrevida Particionada
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
POD25	Pacientes que progridem em 24 meses
RC	Resposta completa
RCNC	Resposta completa não confirmada
R-placebo	Rituximabe associado a placebo
RP	Resposta parcial
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPP	Sobrevida pós-progressão
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
TRG	Taxa de resposta geral

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública 6

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros do modelo.....	38
Tabela 2 - Custos, desfechos e RCEI.....	40
Tabela 3 - Market share adotado na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.	45
Tabela 4 - Parâmetros aplicados na análise de impacto orçamentário	46
Tabela 5 - Impacto orçamentário anual, considerando custos de aquisição, acompanhamento e monitoramento da doença e da progressão.	47

Relatório preliminar

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da lenalidomida.....	17
Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica de rituximabe.	20
Quadro 3 - Preço unitário de compras públicas e preço máximo de venda ao governo (PMVG) da Cmed.	22
Quadro 4 - Custos de tratamento e valor total do esquema posológico de lenalidomida + rituximabe.	23
Quadro 5 - Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	23
Quadro 6 - Características dos participantes incluídos nos estudos.	24
Quadro 7 - Avaliação da qualidade da evidência (GRADE).	28
Quadro 8 - Características da avaliação econômica.....	33
Quadro 9 - Características da análise de impacto orçamentário (análise principal).	43
Quadro 10 - Número de procedimentos aprovados no tratamento de segunda linha de linfoma folicular para os anos de 2016 a 2023.....	44
Quadro 11 - Quantidade de procedimentos estimados de 2025 a 2029.....	45
Quadro 12 - Medicamentos potenciais para o tratamento do linfoma folicular previamente tratado.	51
Quadro 13 - Recomendações de outras agências de ATS.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sobrevida global (OS, SG) em pacientes com linfoma folicular (LF) na população, avaliada pelo comitê de revisão independente de acordo com a intenção de tratar (ITT). Fonte: extraído de Leonard et al., 2019 (24).....	25
Figura 2. Sobrevida livre de progressão (PFS, SLP) conforme avaliado pelo comitê de revisão independente na população com intenção de tratar (ITT). Fonte: extraído de Leonard et al., 2019 (24).....	26
Figura 3 - Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade. Fonte: elaboração própria.....	35
Figura 4 - Curvas de KM e curvas extrapoladas para SG e SLP referente à lenalidomida. Fonte: elaboração própria.....	36
Figura 5 - Curvas projetadas das curvas extrapoladas para lenalidomida ajustadas pelo HR. Fonte: elaboração própria.	37
Figura 6 - Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA. Fonte: elaboração própria.....	41
Figura 7 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade. Fonte: elaboração própria.	41
Figura 8 - Análise de sensibilidade determinística: Gráfico de Tornado. Fonte: elaboração própria.	42
Figura 9 - Análise de impacto orçamentário para o cenário 1. Fonte: Elaboração própria.	48
Figura 10 - Análise de impacto orçamentário para o cenário 2. Fonte: Elaboração própria.....	48
Figura 11 - Análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário no cenário 1. Fonte: Elaboração própria.....	49

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	11
2.	CONFLITO DE INTERESSE	11
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	12
4.	INTRODUÇÃO	15
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	15
4.2.	Diagnóstico da doença.....	16
4.3.	Tratamento recomendado	16
5.	FICHA TECNICA DAS TECNOLOGIAS	17
5.1.	Características gerais	17
5.2.	Preços das tecnologias.....	22
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	23
6.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	25
6.2.	Efeitos indesejáveis da tecnologia	26
6.3.	Qualidade geral das evidências	27
6.4.	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	32
7.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	33
	Métodos	34
	Resultados	40
	Conclusões e limitações da avaliação econômica	42
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	43
	Métodos	43
	Resultados	47
	Conclusões e limitações sobre análise de impacto orçamentário.....	49
9.	ACEITABILIDADE	50
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	50
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	50
12.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	53
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	54
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	55
16.	REFERÊNCIAS	56
	APÊNDICE 1- Métodos da síntese de evidências clínicas	62
	APÊNDICE 2 – Resultados da síntese de evidências	70
	APÊNDICE 3 – Resultados complementares da síntese de evidências.....	74
	APÊNDICE 4 – Curvas de SLP e SG e critérios de AIC.....	84
	APÊNDICE 5 – Custos aplicados nas análises econômicas	86
	APÊNDICE 6 – Análises de cenários para o impacto orçamentário.....	90

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação da lenalidomida em combinação com rituximabe para pacientes com linfoma folicular previamente tratados no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos deste relatório são: avaliação da eficácia, segurança, custo-efetividade e do impacto orçamentário referentes à utilização da lenalidomida em combinação com rituximabe para a indicação mencionada.

2. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lenalidomida em combinação com rituximabe.

Indicação: Indivíduos com linfoma folicular (LF) previamente tratados.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico- Industrial da Saúde (SECTICS).

Introdução: O LF é um tipo de linfoma não Hodgkin (LNH) que se desenvolve pela produção anormal de linfócitos B. No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o LNH em homens é o oitavo mais frequente. Para as mulheres, LNH é o nono mais frequente. A resposta do LF ao tratamento de primeira linha é geralmente satisfatória e duradoura; no entanto, em alguns pacientes, o câncer recidiva ou progride após um período variável de inatividade da doença. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem potencial curativo no LF; no entanto, raramente é empregado, pois muitos pacientes são inelegíveis para transplante devido à idade avançada ou indisponibilidade do doador. A quimioimunoterapia com um anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) associado à quimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (CHOP) ou bendamustina) tornou-se uma recomendação mundial para os pacientes com LF que progrediram ao tratamento de primeira linha ou recidivaram. No entanto, a quimioimunoterapia pode não ser efetiva em pacientes com doença quimiorresistente, recidiva precoce após quimioimunoterapia e naqueles fortemente pré-tratados devido a múltiplas recidivas. Portanto, pacientes com LF recidivado têm opções limitadas de tratamento padrão. Desta forma, a disponibilidade de opções terapêuticas com diferentes mecanismos de ação e diferentes perfis de toxicidade é necessária para pacientes com LF. A lenalidomida, um agente imunomodulador, promoveu aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) dos pacientes com LF. Assim, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, bem como evidências econômicas relacionadas à projeção de uso da lenalidomida associada ao rituximabe para o tratamento de pacientes com LF previamente tratados com os medicamentos disponíveis no SUS.

Pergunta de pesquisa: Em pacientes com diagnóstico de linfoma folicular previamente tratados, a lenalidomida em associação com rituximabe é eficaz, segura, custo-efetiva e viável economicamente quando comparada à quimioterapia padrão associada ao rituximabe ou rituximabe em monoterapia?

Evidências clínicas: Foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR), AUGMENT, no qual se comparou lenalidomida + rituximabe (LR) com rituximabe monoterapia (R-placebo) em pacientes com LNH indolente recidivante ou refratário (não foram identificados estudos com comparações entre a lenalidomida com quimioterapia + rituximabe). A combinação LR foi mais eficaz com diferença estatisticamente significativa e clinicamente relevante quando se avaliaram os desfechos SG e SLP em relação ao rituximabe. O tratamento com LR, administrado durante 1 ano, reduziu os riscos relativos de morte em 55% (HR: 0,45; IC95%: 0,22 a 0,92; p=0,02), de progressão em 54% (HR: 0,46; IC 95%: 0,34 - 0,62; p<0,0001) e aumentou a SLP mediana em mais de 2 anos em comparação com rituximabe (R-placebo) para o subgrupo de pacientes com LF grau 1-3a. A eficácia da combinação LR também foi refletida por melhorias nos desfechos secundários e exploratórios, exceto para o subgrupo com linfoma de zona marginal (LZM). Nos desfechos secundários analisados, a taxa de resposta geral (TRG) no grupo de pacientes tratados com LR foi significativamente maior do que a observada para o grupo R-placebo (78% [IC95%: 71% a 83%] vs. 53% [IC95%: 46% a 61%], p<0,0001; respectivamente),

com 34% (IC95%: 27% a 41%) vs. 18% (IC95%: 13% a 25%) dos pacientes atingindo resposta completa (RC) ($p=0,001$), respectivamente. Com relação à segurança, as reações adversas mais comuns entre os pacientes que receberam LR vs. R-placebo foram: neutropenia de grau 3 ou 4 (50% vs. 13%) e leucopenia (7% vs. 2%). Nenhum outro evento adverso de grau 3 ou 4 diferiu em 5% ou mais entre os grupos. Para os desfechos primários, a qualidade da evidência foi 'moderada', tendo sido rebaixada apenas no domínio de evidência indireta já que a evidência identificada apresenta como comparador o rituximabe em monoterapia; todavia, na prática clínica, os pacientes receberão rituximabe associado à quimioterapia, salvo exceções, e.g. pacientes com contraindicação à quimioterapia.

Avaliação econômica (AE): Em análise de sobrevida particionada com horizonte temporal de 40 anos (*life-time*), o tratamento com lenalidomida + rituximabe foi associado a custos incrementais da ordem de R\$ 187.187,00 e um benefício incremental de 3,10 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Dessa forma, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) sugere que a lenalidomida associada ao rituximabe é custo-efetiva (RCEI de R\$ 60.297 por AVAQ) quando considerado o limiar de R\$ 120.000 por AVAQ ganho. Nas análises de sensibilidade, a lenalidomida permanece sendo custo-efetiva na maior parte dos cenários; todavia, quando o HR da sobrevida global aplicado é igual ao valor superior do IC 95%, a RCEI excede o limiar de custo-efetividade proposto pelo MS, sendo este o parâmetro que reflete maior incerteza no modelo.

Análise de impacto orçamentário (AIO): Pacientes elegíveis foram estimados a partir da demanda aferida, e assumiram-se dois cenários com diferentes *market share*, que foram comparados ao cenário referência (sem lenalidomida). A incorporação da lenalidomida + rituximabe resultaria num impacto orçamentário acumulado ao longo de cinco de R\$ 54.934.034 num cenário onde o *market share* alcança 80% no quinto ano, e de R\$ 30.135.468 num cenário onde o *market share* alcança 50% no quinto ano.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas três tecnologias para compor o tratamento do linfoma folicular previamente tratado. São elas: tisagenlecleucel e axicabtageno ciloleucel, ambos produtos de terapia avançada do tipo CAR-T e zanubrutinibe, um inibidor de tirosina quinase de Bruton. O obinutuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, apesar de estar em associação ao zanubrutinibe no ensaio clínico, não será contabilizado para o MHT, devido seu registro ser há mais de cinco anos nas agências sanitárias. Não foram identificados resultados para os ensaios clínicos em andamento com essas tecnologias. Com exceção do zanubrutinibe as demais tecnologias possuem registro na Anvisa, EMA e FDA para a condição deste relatório. Somente o CADHT recomenda tisagenlecleucel e axicabtageno ciloleucel para a condição.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Foram encontradas recomendações do NICE (Reino Unido) e SMC (Escócia) listando a lenalidomida em combinação com rituximabe para o tratamento de pacientes adultos com LF previamente tratados (Grau 1 - 3a), desde que empresa a forneça um desconto confidencial no preço para melhorar a relação de custo-efetividade.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública n. 1 de 2024, no período de 29 de janeiro a 7 de fevereiro do mesmo ano e cinco pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente foi realizada por sorteio em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos. No relato, a representante de associação de pacientes informou que os especialistas apresentam ressalvas relacionadas a lenalidomida, especialmente em termos de eventos adversos, mas consideram que o medicamento possui fatores relevantes na funcionalidade do tratamento dos pacientes de alto risco, como o fato de ser uma quimioterapia oral, um tratamento realizado em domicílio, com menos risco de queda da imunidade, e apresentar qualidade de vida e retorno rápido às atividades cotidianas, a exemplo do exercício laboral. Além disso, relatou a experiência de uma paciente previamente tratada com R-CHOP que teve prescrição de uso do

rituximabe para manutenção do tratamento, mas ainda está aguardando o acesso por via judicial.

Considerações finais: Pela avaliação das evidências sugere-se que a lenalidomida associada com rituximabe é eficaz e apresenta perfil de segurança aceitável para o tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) recidivante/refratário grau 1–3a, subgrupo histológico LF, sendo preferível quando comparada ao tratamento com rituximabe monoterapia. A RCEI demonstrou que a lenalidomida foi custo-efetiva (RCEI de R\$ 92.874 por AVAQ) e a sua incorporação elevaria o orçamento do SUS ao longo de cinco anos entre R\$ 30.135.468 a R\$ 54.934.034, a depender da taxa de difusão da tecnologia.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 127ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de março de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da lenalidomida em combinação com rituximabe para pacientes com linfoma folicular previamente tratados. O Comitê concluiu que a associação de medicamentos poderia aumentar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão nos indivíduos diagnosticados com linfoma folicular e falhos ou refratários a tratamento de primeira linha. O Comitê considerou também que a associação dos medicamentos é custo-efetiva.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O linfoma folicular (LF) é um tipo de linfoma não Hodgkin (LNH) (1), um linfoma de células B que se desenvolve quando o corpo produz linfócitos B anormais. O crescimento anormal e descontrolado e a multiplicação (proliferação) de células B malignas podem levar ao aumento de regiões específicas dos linfonodos; envolvimento de outros tecidos linfáticos, como baço ou medula óssea; e se espalhar para outros tecidos e órgãos corporais (1,2).

Os sintomas específicos e achados físicos da doença podem variar, dependendo da extensão e região(ões) de envolvimento e outros fatores. O LF apresenta um curso recidivante e remitente; o câncer alterna entre exacerbação ou piora por um período que geralmente requer tratamento e períodos em que está em remissão ou estabiliza. Para muitas pessoas, o LF é um câncer de crescimento lento que se desenvolve ao longo de muitos anos (2). Um achado mais comum é o aumento dos gânglios linfáticos afetados (linfadenopatia). Os gânglios linfáticos no pescoço, na axila e na virilha são os mais comumente afetados (1,2).

A causa exata do LF não é totalmente compreendida. O desenvolvimento do LF pode estar relacionado a múltiplos fatores. Esses fatores incluem características genéticas, aspectos ambientais e imunológicos. Cerca de 85% dos adultos afetados têm uma anormalidade genética que não é herdada, mas encontrada apenas nas células cancerígenas, denominada translocação (2).

O LF afeta homens e mulheres, mas é um pouco mais comum em mulheres. Embora o LF possa afetar pessoas de todas as raças, é menos comum em indivíduos de herança asiática ou africana do que em outras etnias. A média de idade no momento do diagnóstico é de 65 anos (3,4). No Brasil, o número de casos novos de LNH esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 6.580 casos em homens e de 5.450 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 6,31 casos novos a cada 100 mil homens e de 5,07 para cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o LNH em homens é o oitavo mais frequente 2.9%. Para as mulheres, LNH é o nono mais frequente 2.4%. Em termos de mortalidade, no Brasil, em 2017, ocorreram 2.498 óbitos de LNH em homens, com o risco de 2,47/100 mil e, nas mulheres, 2.016 óbitos, com o risco de 1,95/100 mil (5).

Gouveia *et al.*, 2011 desenvolveram um estudo retrospectivo (julho de 2006 a fevereiro de 2010) com objetivo de estimar a frequência dos diferentes subtipos de LNH. De acordo com os resultados, o linfoma difuso de grandes células B foi o subtipo mais comum (49,45%), seguido pelo LF (7,69%) (6). O grupo de Caminha *et al.*, 2018 mostrou que, entre os tipos de linfoma

não-Hodgkin, o linfoma de grandes células B difuso foi o tipo mais prevalente, representando 44 dos 91 casos (48,35%), seguido pelo LF, com 7 casos (7,7%) e o subtipo de células do manto e subtipo de células T periféricas sem outras especificações (n=6; 6,59% para cada) (7).

4.2. Diagnóstico da doença

Segundo a última versão das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do LF do Sistema Único de Saúde (SUS) (Portaria SAS/MS nº 1051 de 10/10/2014), o diagnóstico clínico do LF é baseado na histopatologia, preferencialmente pelo estudo de material obtido por uma biópsia excisional de linfonodo, inclusive com exame de imuno-histoquímica. Mesmo que as células do LF possam ser detectadas em espécimes de citologia (8), sendo possível confirmação da origem clonal por reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização *in situ* fluorescente (FISH) ou por citometria de fluxo em alguns casos, a aspiração com agulha fina não é um método diagnóstico apropriado. Todos os casos de LF exigem um diagnóstico histopatológico para se classificar o tumor e para excluir a transformação da doença para outro padrão celular de linfoma, como o difuso de grandes células B ou o linfoblástico (9).

4.3. Tratamento recomendado

Na última versão das DDT do LF (2014) preconizam-se algumas alternativas terapêuticas para pacientes com doença refratária ou recidivada (9). O objetivo global da terapia na recaída é semelhante ao da quimioterapia inicial, ou seja, melhorar a sobrevivência global e preservar a qualidade de vida. Antes de iniciar a terapia em pacientes com sintomas ou sinais consistentes com recaída de LF, é altamente recomendável a repetição da biópsia e estudo histopatológico, sempre que possível, para se afastar transformação histológica de LF para um subtipo de linfoma mais agressivo (10–12).

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é considerado entre as opções padrão para pacientes com LF recaído (13,14). Pacientes com LF recidivado, sintomáticos, que não foram tratados anteriormente com rituximabe, podem receber quimioterapia contendo este medicamento (15–17). Inexiste um esquema quimioterápico claramente superior no momento da recidiva, e as opções incluem agentes alquilantes com ou sem antraciclina e análogo de nucleosídeos. A decisão de usar uma combinação com antraciclina deve ser tomada com base nas características do paciente, tais como a função cardíaca e a duração da resposta de terapias anteriores, em função da cardiotoxicidade cumulativa do uso da antraciclina, que impossibilita seu uso mais tarde no curso da doença ou se houver transformação para linfoma mais agressivo.

5. FICHA TECNICA DAS TECNOLOGIAS

5.1. Características gerais

As informações sobre a lenalidomida e o rituximabe são apresentadas a seguir.

A lenalidomida é um medicamento imunomodulador oral derivado da talidomida (18). A lenalidomida tem propriedades antineoplásicas, antiangiogênicas, pró-eritropoiéticas e imunomoduladoras. As células do LF produzem uma falha específica no sistema imunológico que prejudica o controle do câncer e a lenalidomida demonstrou reverter por meio do bloqueio da angiogênese. A lenalidomida inibe a angiogênese (o processo de formação de novos vasos sanguíneos) e induz a apoptose das células tumorais direta e indiretamente pela inibição do suporte das células estromais da medula óssea, por efeitos antiangiogênicos e antiosteoclastogênicos e por atividade imunomoduladora. A lenalidomida também promove a parada do ciclo celular G1 e a apoptose de células malignas. Ao bloquear a angiogênese, o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, a lenalidomida afeta o crescimento e a disseminação de células cancerígenas (18,19).

Atualmente, a lenalidomida está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com indicação para LF (20). Mais informações são apresentadas no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da lenalidomida.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Lenalidomida
Apresentação	Cápsulas duras nas concentrações de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 25 mg
Detentor do registro e fabricante	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica® Ltda Eurofarma Laboratórios® S.A. Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil® Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Lenalidomida em combinação com rituximabe (anticorpo anti-CD20) é indicada para o tratamento de pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal previamente tratados.
Indicação proposta	Linfoma folicular em indivíduos previamente tratados

Posologia e forma de administração	Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal: a dose inicial recomendada de lenalidomida é de 20 mg via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias por até 12 ciclos de tratamento. A dose inicial recomendada de rituximabe é 375 mg/m ² via intravenosa (IV) a cada semana no ciclo 1 (dias 1, 8, 15 e 22) e dia 1 de cada ciclo de 28 dias nos ciclos 2 a 5. O tratamento com lenalidomida não deverá ser iniciado caso a contagem absoluta de neutrófilos seja < 1.000/mcL e número de plaquetas < 50.000/mcL, salvo se secundários à infiltração da medula óssea pelo linfoma
Patente	A lenalidomida não está sob domínio de patente, já estando disponível o genérico.

Fonte: Bula do medicamento lenalidomida registrada na Anvisa (20).

Contraindicações e advertências: O texto a seguir foi adaptado da bula registrada na Anvisa (20) (destacados os textos referentes a pacientes com linfoma folicular):

CONTRAINDICAÇÕES

Gravidez; mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas; hipersensibilidade à lenalidomida ou a qualquer um dos excipientes.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Alerta de gravidez: lenalidomida é um análogo químico da talidomida, estruturalmente relacionado com a talidomida.

A talidomida é um agente teratogênico humano conhecido que causa malformações congênitas graves com risco à vida. A lenalidomida induziu malformações em macacos de maneira similar àquelas descritas com a talidomida. Se lenalidomida for administrada durante a gravidez, um efeito teratogênico de lenalidomida em humanos não pode ser descartado.

Doação de sangue

Os pacientes não devem doar sangue durante a terapia e por 30 dias após a descontinuação de lenalidomida.

Eventos tromboembólicos venosos e arteriais

Há um aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona ou outra quimioterapia (melfalano e prednisona).

Reações alérgicas e reações cutâneas sérias

Angioedema, anafilaxia e reações dermatológicas sérias, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), foram relatadas. DRESS pode se apresentar como uma reação cutânea (por exemplo erupção cutânea ou dermatite esfoliativa), eosinofilia, febre e/ou linfadenopatia com complicações sistêmicas como hepatite, nefrite, pneumonia, miocardite e/ou pericardite. Estes eventos podem ser fatais.

Síndrome de lise tumoral (SLT) e reação de exacerbação tumoral (RET)

SLT e RET foram comumente observadas em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC), e mais raramente em pacientes com outros linfomas, que foram tratados com lenalidomida. Casos fatais de SLT foram relatados durante o tratamento com lenalidomida. Os pacientes sob risco de SLT e RET são aqueles com carga tumoral elevada antes do tratamento.

Distúrbios da tireoide

Tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo foram relatados em pacientes tratados com lenalidomida. O controle das condições comórbidas que podem afetar a função da tireoide é recomendado antes do início do tratamento com lenalidomida. É recomendável o monitoramento basal e contínuo da função tireoidiana.

Toxicidades hematológicas

Toxicidade hematológica (neutropenia e trombocitopenia) em pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública 18

previamente tratados com lenalidomida e rituximabe (R²):

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao medicamento observadas em pacientes com linfoma folicular e linfoma de zona marginal estão listadas a seguir de acordo com as suas frequências:

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção de vias aéreas superiores, exacerbação do tumor, diminuição do número de células brancas do sangue (neutropenia e leucopenia), diminuição do número de plaquetas no sangue (trombocitopenia), anemia, apetite diminuído, baixa concentração de potássio no sangue (hipocalemia), dor de cabeça, tontura, tosse, dificuldade para respirar, náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre, dor abdominal, vermelhidão na pele, comichão, contração involuntária dos músculos, dor nas costas, dor nas articulações, fadiga, inchaço, febre e perda da força física.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sinusite, gripe, pneumonia, infecção do trato urinário, bronquite, diminuição do número de linfócitos no sangue (linfopenia), desidratação, falta de sono, depressão, alteração da sensibilidade de um ou mais nervos das extremidades (neuropatia sensorial periférica), alteração do paladar, pressão baixa, dor de garganta, indigestão, dor abdominal alta, estomatite, boca seca, pele seca, eritema, aumento da transpiração à noite, dor no pescoço, dor no músculo, dor em extremidade, calafrios e peso diminuído.

Reações adversas de Grau 3/4

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diminuição do número de células brancas do sangue (neutropenia) e dificuldade para respirar.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): pneumonia, infecção generalizada, infecção do trato urinário, bronquite, gastroenterite, câncer de pele basocelular, ocorrência de febre quando as contagens das células brancas do sangue estiverem muito baixas (neutropenia febril), diminuição do número de plaquetas no sangue (trombocitopenia), anemia, diminuição do número de células brancas do sangue (leucopenia), diminuição do número de linfócitos no sangue (linfopenia), apetite diminuído, baixa concentração de potássio no sangue (hipocalemia), alta concentração de cálcio no sangue (hipercalcemia), baixa concentração de fósforo no sangue (hipofosfatemia), alta concentração de ácido úrico no sangue (hiperuricemia), desidratação, desmaios, batimentos cardíacos irregulares, pressão baixa, formação de coágulo que pode se soltar e ir para o pulmão (embolia pulmonar), diarreia, prisão de ventre, dor abdominal, estomatite, vermelhidão na pele, comichão, dor na cervical, dor em extremidade, lesão dos rins aguda, fadiga, perda da força física e testes da função do fígado alterados.

REAÇÕES ADVERSAS GRAVES

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dificuldade para respirar.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): pneumonia, infecção generalizada, câncer de pele basocelular, câncer de pele espinocelular, diminuição do número de células brancas do sangue (neutropenia), diminuição do número de plaquetas no sangue (trombocitopenia), ocorrência de febre quando as contagens das células brancas do sangue estiverem muito baixas (neutropenia febril), anemia, alta concentração de cálcio no sangue (hipercalcemia), desidratação, batimentos cardíacos irregulares, formação de coágulo que pode se soltar e ir para o pulmão (embolia pulmonar), dor abdominal, lesão dos rins aguda e febre.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico de camundongo/humano geneticamente modificado que se liga a uma proteína específica (antígeno CD20 localizado na superfície da célula) que se encontra na superfície de algumas células B, incluindo algumas células de câncer de linfoma. O rituximabe não tem como alvo as células-tronco (progenitoras de células B) na medula óssea que não possuem o marcador CD20 na superfície das células. Após a ligação às células cancerígenas do linfoma, o rituximabe desencadeia uma resposta imune citotóxica do hospedeiro contra as células cancerígenas. Rituximabe é formulado como uma solução para infusão (21,22). Mais informações são apresentadas no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica de rituximabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Rituximabe
Apresentação	Solução para diluição para infusão. Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg /10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg /50 mL)
Detentor do registro e Fabricante	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos® S.A. Fundação Oswaldo Cruz Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica® Ltda Pfizer Brasil® Ltda Celltrion Healthcare distribuição de produtos farmacêuticos do Brasil® Ltda Libbs farmacêutica® Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia; 2. Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia; 3. Pacientes adultos com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.
Indicação proposta	Linfoma folicular em indivíduos previamente tratados
Posologia e forma de administração	<p>Rituximabe deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) por meio de acesso exclusivo (a solução não deve ser misturada a outros medicamentos ou a outras soluções), em local com recursos disponíveis para ressuscitação e sob estrita supervisão de um médico experiente.</p> <p>Linfoma não Hodgkin folicular ou de grau baixo Tratamento inicial - Terapia combinada A dosagem recomendada de rituximabe, quando associado à quimioterapia é de 375 mg/m² de superfície corpórea por ciclo para um total de: - Oito ciclos de R-IV com CVP (21 dias/ciclo); - Oito ciclos de R-IV com MCP (28 dias/ciclo); - Oito ciclos de R-IV com CHOP (21 dias/ciclo); seis ciclos se a remissão completa for alcançada após quatro ciclos; - Seis ciclos de R-IV com CHVP - interferona (21 dias/ciclo).</p> <p>Retratamento após recidiva Pacientes que tenham respondido inicialmente a</p>

Patente	<p>rituximabe poderão ser tratados novamente com rituximabe na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrado por infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas.</p> <p>Tratamento de manutenção</p> <p>Após resposta à terapia de indução, os pacientes não tratados previamente podem receber terapia de manutenção com rituximabe, na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, uma vez a cada dois meses até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (12 infusões no total).</p> <p>Após resposta à terapia de indução, os pacientes com recaída / refratários podem receber terapia de manutenção com rituximabe, na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea, uma vez a cada três meses, até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (8 infusões no total).</p> <p>O rituximabe não está sob domínio de patente, já estando disponível o genérico.</p>
---------	---

Fonte: Bula do medicamento rituximabe registrada na Anvisa (23).

Contraindicações e advertências: O texto a seguir foi adaptado da bula registrada na Anvisa (23).

Rituximabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe ou a proteínas murinas ou a qualquer um dos seus excipientes.

Contraindicações da utilização em linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica

Infecções ativas e graves - pacientes em estado gravemente imunocomprometido.

Advertências e precauções no tratamento de linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica

Reações relacionadas à infusão Rituximabe foi associado a reações relacionadas à infusão, que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A síndrome de liberação de citocinas pode ser clinicamente indistinguível de reações agudas de hipersensibilidade. Elas não estão relacionadas especificamente à via de administração de rituximabe e podem ser observadas com ambas as formulações. Reações adicionais relatadas em alguns casos foram de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível. Uma vez que pode ocorrer hipotensão durante a administração de rituximabe, deve-se considerar a suspensão de medicamentos anti-hipertensivos por 12 horas antes da infusão de rituximabe.

Distúrbios cardíacos Ocorreram angina pectoris, arritmias cardíacas, como flutter e fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e/ou infarto do miocárdio em pacientes tratados com rituximabe. Portanto, os pacientes com histórico de cardiopatia e/ou quimioterapia cardiotoxicas deverão ser monitorados atentamente.

Toxicidades hematológicas Embora em monoterapia não seja mielossupressor, deve se ter cautela ao se considerar o tratamento de pacientes com contagens de neutrófilos < 1,5 x 10⁹/L e/ou de plaquetas < 75 x 10⁹/L, uma vez que a experiência clínica nessa população é limitada.

Infecções Podem ocorrer infecções sérias, inclusive fatais, durante a terapia com rituximabe. Rituximabe não deve ser administrado a pacientes com infecções ativas e graves (p. ex., tuberculose, sepse e infecções oportunistas). Foram relatados casos muito raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) durante a utilização pós-comercialização de rituximabe em linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica. A maior parte dos pacientes havia recebido rituximabe em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Imunizações A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia com rituximabe não foi estudada em pacientes com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica e não se recomenda a vacinação com vacinas com vírus vivos. Os pacientes tratados com rituximabe podem receber vacinas não vivas, no entanto, as taxas de resposta com vacinas não vivas podem ser reduzidas.

Reações cutâneas Foram relatadas reações cutâneas graves, como necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson, algumas com resultados fatais. Caso um desses eventos ocorra, com suspeita de relação com rituximabe, o tratamento deverá ser descontinuado permanentemente.

Eventos adversos: As reações adversas de maior frequência (> 1/100) são infecções bacterianas, infecções virais, bronquite¹,

neutropenia, leucopenia, neutropenia febril¹, trombocitopenia¹, reações relacionadas à infusão, angioedema, náusea, prurido, erupção cutânea, alopecia¹, febre, calafrios, astenia, cefaleia e níveis reduzidos de IgG. Enquanto as de maior importância e menor frequência ($\geq 1/10.000$ a $<1/100$) são sepse, pneumonia¹, infecção febril¹, herpes zoster¹, infecção do trato respiratório¹, infecções fúngicas, infecções de etiologia desconhecida, bronquite aguda¹, sinusite¹, hepatite B, anemia, pancitopenia¹, granulocitopenia¹, hipersensibilidade, hiperglicemia, redução do peso, edema periférico, edema na face, LDH elevado, hipocalcemia, parestesia, hipoestesia, agitação, insônia, vasodilatação, tontura, ansiedade, distúrbio da lacrimação, conjuntivite, zumbido, dor no ouvido, infarto do miocárdio¹, arritmia, fibrilação atrial¹, taquicardia, distúrbio cardíaco¹, hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão, broncoespasmo, doença respiratória, dor no peito, dispneia, aumento da tosse, rinite, vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, constipação, dispepsia, anorexia, irritação na garganta, urticária, sudorese, suores noturnos, distúrbio cutâneo¹, hipertonia, mialgia, artralgia, dor nas costas, dor no pescoço, dor, dor do tumor, rubor, mal-estar, síndrome do frio, fadiga¹, calafrios¹ e falência múltipla de órgãos¹ (23). Nota: 1 Para cada termo, a contagem para a frequência teve como base as reações de todos os graus (de leve a grave), com exceção dos termos marcados com “+”, para os quais a contagem para frequência teve como base somente as reações graves (grau ≥ 3 dos critérios comuns de toxicidade do NCI).

5.2. Preços das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Foram consultados também os preços registrados na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed). No BPS, foram considerados os menores preços de compras públicas, praticados em pregões, contemplando também o Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Na Cmed, foi considerado o preço máximo de venda ao governo (PMVG) (ICMS 18%), sempre que possível; no caso de mais de uma apresentação, foi selecionada aquela com menor custo unitário (**Quadro 3**). Para cálculo do custo anual do tratamento foi considerada a dosagem de lenalidomida oral (20 mg/dia) nos dias 1 a 21 (12 ciclos/ano) mais rituximabe intravenoso 375 mg/m² dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo 1 e dia 1 dos ciclos 2 a 5 a cada 28 dias. Para o custo do rituximabe, considerou-se o menor custo de aquisição identificado no BPS e a realização do procedimento extraído do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (Sigtap) 03.04.03.024-4 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 2ª LINHA. Contabilizou-se a necessidade de quatro procedimentos para o tratamento, uma vez que os ciclos tem duração de 28 dias, e o número máximo de APAC é de uma por mês (**Quadro 4**). Assim, o custo total estimado para o tratamento é de R\$ 159.971,90 por paciente.

Quadro 3 - Preço unitário de compras públicas e preço máximo de venda ao governo (PMVG) da Cmed.

Compras públicas (BPS e SIASG) ^a			Cmed (PMVG 18%) ^b	
Apresentação	Menor preço por cápsula ou frasco	Custo do tratamento	Preço por cápsula ou frasco	Custo do tratamento
Lenalidomida: 5 mg, cápsula dura	R\$ 399,00	R\$ 402.192,00	R\$ 803,52	R\$ 809.948,16
Lenalidomida: 10 mg, cápsula dura	R\$ 354,00	R\$ 178.416,00	R\$ 807,50	R\$ 406.980,00
Lenalidomida: 15 mg, cápsula dura	R\$ 420,00	NA ^c	R\$ 851,75	NA ^c
Lenalidomida: 20 mg, cápsula dura	R\$ 576,00	R\$ 145.152,00	R\$ 977,50	R\$ 246.330,00
Lenalidomida: 25 mg, cápsula dura	R\$ 408,00	NA ^c	R\$ 977,50	NA ^c

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública 22

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ^a Os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, o que corresponde ao seguinte período: 30-05-2022 a 30/11/2023; os menores custos de aquisição da lenalidomida foram referentes a compras do Departamento de Logística em Saúde, registrados no SIASG; registro do Banco de Preços em Saúde, disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>. ^b Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed), disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>; preços de medicamentos publicada em 09/11/2023. ^c Não aplicável no tratamento de linfoma folicular sem toxicidades que exijam redução de dose, tendo em vista a dose diária de 20 mg.

Quadro 4 - Custos de tratamento e valor total do esquema posológico de lenalidomida + rituximabe.

Procedimento/tratamento	Quantidade	Valor unitário	Valor total	Fonte
Lenalidomida 20 mg	21 caps por 12 ciclos	R\$ 576,00	R\$ 145.152,00	BPS menor preço
Rituximabe 10mg/mL ciclo 1	375mg/m ² nos dias 1, 8, 15 e 22 ^a	R\$ 975,00	R\$ 5.249,95	BPS menor preço
Rituximabe 10mg/mL ciclos 2 a 5	375mg/m ² no dia 1 dos ciclos 2 a 5 ^a	R\$ 975,00	R\$ 5.249,95	BPS menor preço
QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR-2 ^a LINHA	4 procedimentos (ciclos de 28 dias, max 1 por mês)	R\$ 1.080,00	R\$ 4.320,00	SIGTAP - 03.04.03.024-4
Custo total			R\$ 159.971,90 ^b	

Legenda: a - Assumiu-se o frasco de 50mL e superfície corporal de 1,75m² considerando aproveitamento de dose. b - O custo total do tratamento, sem o valor das APAC de quimioterapia totalizam R\$ 155.651,90. **Fonte:** elaboração própria.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para avaliar o uso da lenalidomida em combinação com rituximabe em pacientes com LF previamente tratados, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: *Em pacientes com diagnóstico de linfoma folicular previamente tratados, a lenalidomida em associação com rituximabe é eficaz, segura e custo-efetiva quando comparada à quimioterapia padrão associada ao rituximabe ou rituximabe em monoterapia?*

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no **Quadro 5**. Mais detalhes são apresentados no **Apêndice 1**.

Quadro 5 - Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Pacientes com diagnóstico de linfoma folicular previamente tratados
Intervenção (tecnologia)	Lenalidomida em combinação com rituximabe

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública 23

Comparação	Quimioterapia padrão + rituximabe ^a
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários (críticos):</u> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Qualidade de vida Eventos adversos graves
	<u>Secundários (importantes):</u> Eventos adversos gerais Taxa de resposta
Tipo de estudo (Study type)	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** a - Na ausência de estudos comparativos com quimioterapia + rituximabe, foram considerados estudos que compararam a intervenção com rituximabe em monoterapia.

Foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR) fase 3 duplo-cego, multicêntrico no qual foram envolvidos pacientes com linfoma não-Hodgkin indolente recidivante/refratário (AUGMENT)(24).

O estudo AUGMENT comparou os resultados da terapia lenalidomida + rituximabe (LR) (n = 178) com rituximabe + placebo (R-placebo) (n = 180) em pacientes com LNH indolentes recidivados ou refratários, incluindo os subtipos histológicos LF e linfoma de zona marginal (LZM). Os pacientes inscritos no estudo AUGMENT haviam recebido tratamento anterior com ≥ 1 quimioterapia sistêmica prévia, imunoterapia ou quimioimunoterapia e ≥ 2 doses anteriores de rituximabe, e tiveram recaída, doença refratária ou progressiva documentada, após terapia sistêmica prévia. Os pacientes refratários ao rituximabe¹ e pacientes com LF grau 3b não foram incluídos. O desfecho primário foi SLP. As respostas ao tratamento e os dados de acompanhamento foram avaliados por meio de tomografia computadorizada ou ressonância magnética e revisada por pesquisadores independentes. Os resultados iniciais foram publicados em 2019 após um acompanhamento médio de 28,3 meses (24).

As características dos participantes incluídos no estudo estão descritas a seguir.

Demais informações estão apresentadas no **Apêndice 2**.

Quadro 6 - Características dos participantes incluídos nos estudos.

Estudo N participantes	Alternativas comparadas	Idade média (faixa)	ECOG PS	Doença LF/LZM	Recidiva precoce	Duplo refratários	Terapia prévia
Leonard 2019 – AUGMENT (NCT01938001) N=358 (172 homens)	LEN: 20mg/dia d1–21 por 12 ciclos RTX: 375mg/m ² , D 1, 8, 15, 22 no ciclo 1, D1 dos ciclos 2–5 em ambos os braços	63 (26–88)	A maioria dos pacientes tem um ECOG de 0 a 1 (n=354, 99%) e doença em estágio III/IV (n=261, 73%)	82% dos pacientes tinham LF (n=295) e 18% LZM (n=63)	33% dos pacientes eram recidiva precoce (n=177) e 67% não recidiva precoce (n=181)	20% eram duplo refratários (n=73) e 80% não duplo refratário (n=285)	<u>Grupo LEN:</u> - Tratamento prévio com RTX: 152 (85%) - RTX + quimioterapia: 130 (73%) <u>Grupo RTX:</u> - Tratamento prévio com RTX: 150 (83%) - RTX + quimioterapia: 129 (72%)

Legenda: D1: dia 1, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LEN: lenalidomida, LF: linfoma folicular, LZM: linfoma de zona

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Entre os efeitos desejáveis para este relatório, os focos foram os desfechos de sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta geral (TRG). Não foram identificados estudos que reportassem qualidade de vida. Desfechos exploratórios e análises de subgrupos estão descritos no Apêndice 3.

Sobrevida global

No estudo AUGMENT os resultados de SG estavam imaturos (não foram alcançados), com HR de 0,61 (IC95%: 0,33 a 1,13) para a população geral do estudo (ou seja, LF e LZM). A sobrevida estimada em 2 anos no grupo que usou lenalidomida + rituximabe (LR) foi de 93% (IC95%: 87% a 96%) versus 87% (IC95%: 81% a 92%) no grupo R-placebo (24).

Ao avaliar o subgrupo de pacientes com LF, os benefícios clínicos em termos de SG foram mais expressivos, e os resultados de SG favoreceram a LR (HR: 0,45; IC95%: 0,22 a 0,92; p = 0,02), com 11 mortes no grupo LR versus 24 com R-placebo (**Figura 1**). Por outro lado, nenhuma diferença foi observada na SG para o subgrupo de pacientes com LZM (HR: 2,89; IC95%: 0,56 a 14,92), mas com poucos eventos - cinco no grupo LR versus dois no grupo R-placebo.

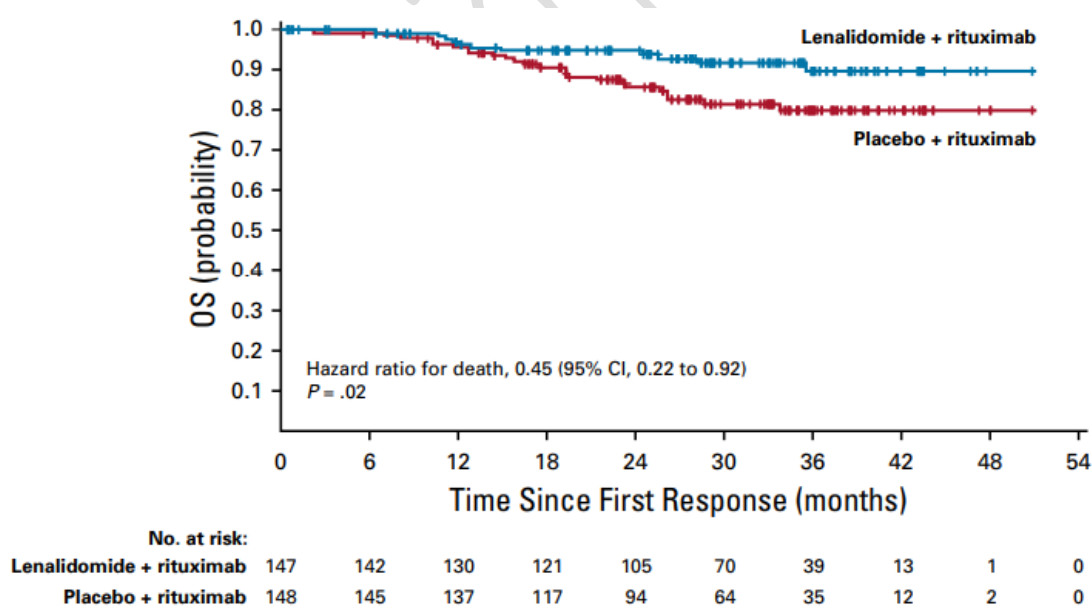


Figura 1. Sobrevida global (OS, SG) em pacientes com linfoma folicular (LF) na população, avaliada pelo comitê de revisão independente de acordo com a intenção de tratar (ITT). Fonte: extraído de Leonard et al., 2019 (24).

Sobrevida livre de progressão (SLP)

A SLP avaliada pelo Comitê de Revisão Independente (CRI) foi significativamente maior no grupo tratado com LR (HR: 0,46; IC 95%: 0,34 a 0,62; P: <0,0001) (Figura 2). A SLP avaliada pelo investigador também foi maior na comparação entre LR versus R-placebo (HR: 0,51; IC 95%: 0,38 a 0,69; P: <0,0001) (24).

Ao avaliar o subgrupo de pacientes com LF, assim como na SG, os benefícios clínicos em termos de SLP foram mais expressivos, favorecendo o tratamento com LR (HR: 0,40; IC95%: 0,29 a 0,56). Não houve diferença estatisticamente significativa na SLP para o subgrupo de pacientes com LZM (HR: 1,00; IC95%: 0,47 a 2,13).

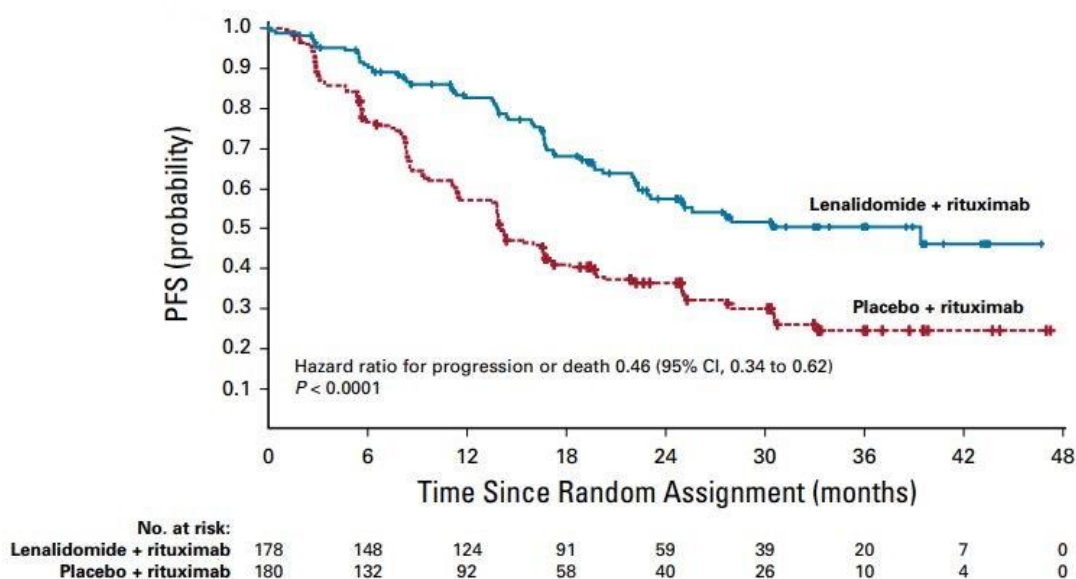


Figura 2. Sobrevida livre de progressão (PFS, SLP) conforme avaliado pelo comitê de revisão independente na população com intenção de tratar (ITT). Fonte: extraído de Leonard et al., 2019 (24).

Taxa de resposta geral

A TRG avaliada pelo CRI, nos pacientes tratados com LR versus R-placebo, foi de 78% (IC95%: 71% a 83%) vs. 53% (IC95%: 46% a 61%; P: <0,0001), com 34% (IC95%: 27% a 41%) vs. 18% (IC95%: 13% a 25%) dos pacientes atingindo resposta completa (P = 0,001) (24).

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Em relação aos efeitos indesejáveis, neste relatório foram avaliados os desfechos de segurança relacionados aos eventos adversos graves. Outros resultados, incluindo eventos adversos gerais estão descritos no Apêndice 3.

Mais pacientes que receberam LR (69%) apresentaram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou 4 em comparação com aqueles que receberam R-placebo (32%). As taxas aumentadas de eventos adversos de grau 3 ou 4 no grupo LR foram atribuíveis principalmente ao aumento da neutropenia de grau 3 ou 4 (50% vs. 13%) e leucopenia (7% vs. 2%). Nenhum outro evento adverso grau 3 ou 4 ocorreu em 5% ou mais pacientes em ambos os grupos. Neutropenia febril ocorreu em 3% dos pacientes no grupo LR versus 1% no grupo R-placebo. Fatores de crescimento foram administrados a 36% dos pacientes no grupo LR versus 12% no grupo R-placebo. A neutropenia foi gerenciada principalmente por meio de interrupções e/ou reduções da dose e com o uso de fator de crescimento. Apenas cinco pacientes apresentaram neutropenia que resultou em descontinuação da lenalidomida. Todos os pacientes com neutropenia de grau 3 ou 4 no grupo LR recuperaram para grau 1 ou menos, com um tempo médio de 9 dias (24).

No grupo LR, 45 pacientes (26%) apresentaram pelo menos um evento adverso grave versus 25 (14%) com R-placebo (24). Eventos adversos fatais (grau 5) ocorreram em quatro pacientes (1%), dois em cada grupo, e 15 mortes (9%) ocorreram no grupo LR (cinco mortes atribuídas ao linfoma) versus 26 (14%) com R-placebo (18 mortes atribuídas ao linfoma) (24).

6.3 Qualidade geral das evidências

A avaliação da qualidade da evidência está disponível no **Quadro 7**. Para os desfechos primários, a qualidade da evidência foi 'moderada', tendo sido rebaixada apenas no domínio de evidência indireta. A evidência identificada apresenta como comparador o rituximabe em monoterapia; todavia, na prática clínica, os pacientes receberão rituximabe associado à quimioterapia, salvo exceções, e.g. pacientes com contraindicação à quimioterapia." (**Apêndice 2**).

Quadro 7 - Avaliação da qualidade da evidência (GRADE).

Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da confiança					No de pacientes		Efeito		Confiança	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	LR	R-placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida Global para subgrupo de pacientes com linfoma folicular (seguimento: mediana 28.3 meses; avaliado com: HR)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	11/147 (7.5%)	24/148 (16.2%)	HR 0.45 (0.22 para 0.92)	86 menos por 1.000 (de 124 menos para 12 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Sobrevida Livre de Progressão para subgrupo de pacientes com linfoma folicular (seguimento: mediana 28.3 meses; avaliado com: HR)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	56/147 (38.1%)	99/148 (66.9%)	HR 0.40 (0.29 para 0.56)	312 menos por 1.000 (de 395 menos para 207 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eventos adversos graves												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	As reações adversas mais comuns entre os pacientes que receberam LR vs. R-placebo foram: neutropenia de grau 3 ou 4 (50% vs. 13%) e leucopenia (7% vs. 2%). Nenhum outro evento adverso de grau 3 ou 4 diferiu em 5% ou mais entre os grupos		⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE		

Fonte: Elaboração própria

Justificativas: ^a A evidência identificada tem como comparador o rituximabe em monoterapia; todavia, na prática clínica, os pacientes receberão rituximabe associado à quimioterapia, salvo exceções, e.g. pacientes com contraindicação à quimioterapia. Assim, a evidência foi rebaixada em um nível por evidência indireta. Legenda: IC: intervalo de confiança, LF: linfoma folicular LR: lenalidomida + rituximabe, NA: não alcançada, R: rituximabe, SLP: sobrevida livre de progressão.

6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O tratamento com a combinação entre lenalidomida e rituximabe (LR) foi mais eficaz que rituximabe isolado, com relevância clínica, quando se avaliou a SG e a SLP em pacientes com LF recidivante ou refratária. A combinação, administrada durante 1 ano, reduziu os riscos relativos de morte em 55% (HR: 0,45; IC95%: 0,22 a 0,92; $p = 0,02$) e de progressão em 54% (HR: 0,46; IC 95%: 0,34 - 0,62; $P < 0,0001$), com aumento da SLP mediana em mais de 2 anos em comparação com a R-placebo.

A eficácia da combinação LR também foi refletida por melhorias nos desfechos secundários e exploratórios - taxas de resposta, duração da resposta, tempo para o próximo tratamento e tempo para a próxima quimioterapia. Além disso, a SLP melhorou em todos os subgrupos pré-especificados (uso anterior de rituximabe, idade, tempo desde a última terapia, sexo, raça, região, número de regimes antilinfoma anteriores, estágio da doença, refratário ao último regime, alta carga tumoral, quimiorresistente e impróprio para quimioterapia [definido como idade ≥ 70 anos, ou idade de 60 a 69 anos e depuração de creatinina < 60 mL/min ou status de desempenho do ECOG ≥ 2]), exceto para o subgrupo linfoma de zona marginal (LZM).

Com relação à segurança, as reações adversas mais comuns entre os pacientes que receberam LR vs. R-placebo foram: neutropenia de grau 3 ou 4 (50% vs. 13%) e leucopenia (7% vs. 2%). Nenhum outro evento adverso de grau 3 ou 4 diferiu em 5% ou mais entre os grupos.

Dessa forma, sugere-se, pela análise da evidência, que a lenalidomida associada com rituximabe é eficaz e apresenta perfil de segurança aceitável para o tratamento de pacientes com LF recidivante/refratário grau 1–3a.

7. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Esta avaliação econômica tem como objetivo identificar a relação de custo-efetividade incremental decorrente da comparação entre os tratamentos com a lenalidomida em combinação com rituximabe e rituximabe em monoterapia na perspectiva do SUS.

Para a análise, foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE]) em Excel®. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (26). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report (Quadro 8)* (27).

Quadro 8 - Características da avaliação econômica.

Título	Custo-efetividade da lenalidomida em combinação com rituximabe para pacientes com linfoma folicular previamente tratados
Antecedentes e objetivos	Para a pergunta norteadora do relatório foi identificada a evidência comparativa com rituximabe monoterapia, ao invés de rituximabe+quimioterapia. Portanto, a presente avaliação econômica tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental do uso de lenalidomida em combinação com rituximabe comparada ao rituximabe monoterapia.
População-alvo	Indivíduos com linfoma folicular previamente tratados
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Lenalidomida em combinação com rituximabe vs. Rituximabe monoterapia ^a
Horizonte temporal	<i>Life-time</i> (horizonte de vida - 40 anos)
Taxa de desconto	5% para custos e efeitos da avaliação econômica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganho Anos de vida ganho
Estimativas de efetividade	AUGMENT ClinicalTrials.gov número, NCT01938001
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, administração, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais do tipo sobrevida particionado.
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria.

a Ainda que a quimioterapia + rituximabe seja o comparador mais adequado e priorizado na pergunta de pesquisa PICOS deste relatório, nenhum estudo foi encontrado e, portanto, essa comparação não é contemplada na avaliação econômica.

Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

Para o modelo aqui apresentado não foi disponibilizado a priori um protocolo disponibilizado.

População-alvo

As características da coorte padrão de pacientes foram baseadas em dados do estudo AUGMENT (28): idade média de 61 anos (desvio padrão [DP]: 11 anos), área de superfície corporal média de 1,85 (DP: 0,24) e 52% eram do sexo feminino. Aproximadamente 53% receberam um regime anti-linfoma sistêmico antes de lenalidomida em combinação com rituximabe (LR) ou rituximabe em monoterapia (R- mono), enquanto o restante recebeu dois ou mais regimes anteriores.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Intervenção

A intervenção avaliada foi a lenalidomida associada ao rituximabe (LR), seguindo o esquema terapêutico descrito na bula do medicamento:

- Lenalidomida: 20 mg via oral uma vez ao dia nos Dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias por até 12 ciclos de tratamento (28).
- Rituximabe: 375 mg/m² por via IV nos dias 1, 8, 15 e 22 no ciclo 1 e no dia 1 de cada ciclo subsequente de 28 dias até o ciclo 5.

Comparador

Considerou-se como comparador o rituximabe associado à quimioterapia. Uma vez que não se identificaram estudos em que foram utilizados esquemas de tratamento com quimioterapia + rituximabe, os parâmetros de eficácia e segurança do modelo se referem à rituximabe monoterapia. Entretanto, os custos refletem o que é realizado mais usualmente na prática, ou seja, rituximabe + esquema CHOP.

Horizonte temporal, ciclos e taxa de desconto

A duração do ciclo foi de um mês e o horizonte de tempo do modelo foi *lifetime* (horizonte de vida), partindo do pressuposto de que, dada a taxa de mortalidade desses pacientes e expectativa de vida da população brasileira, um período de 40 anos seria capaz de

determinar de forma abrangente todos os benefícios e custos relacionados aos dois tratamentos comparados.

Para ajustar o efeito do tempo diferencial (ou seja, alguns custos e consequências ocorrendo mais tarde do que outros), ambos os custos e efeitos foram descontados de acordo com a diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde (MS) em 5%.

Desfechos da avaliação econômica

Custos diretos e a efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos foram considerados os desfechos primários dessa análise.

Racional e descrição do modelo

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU), frequentemente utilizada para informar as decisões de reembolso de medicamentos oncológicos. Esta modelagem foi escolhida uma vez que o ensaio clínico AUGMENT forneceu as curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) para a intervenção e o comparador, permitindo que estas fossem extrapoladas para o horizonte temporal da análise através de distribuições paramétricas.

A PartSA seguiu o modelo conceitual apresentado na **Figura 3** com os respectivos estados de saúde: pré-progressão, pós-progressão e óbito. A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. No início do modelo, todos os pacientes estavam no estado de saúde SLP. A proporção de pacientes no estado de saúde 'óbito' é calculada por $1-SG$, enquanto a proporção de pacientes do estado 'pós-progressão' é calculada subtraindo a SLP da SG. O tempo em cada estado de saúde foi estimado pelo cálculo da área sob as curvas.

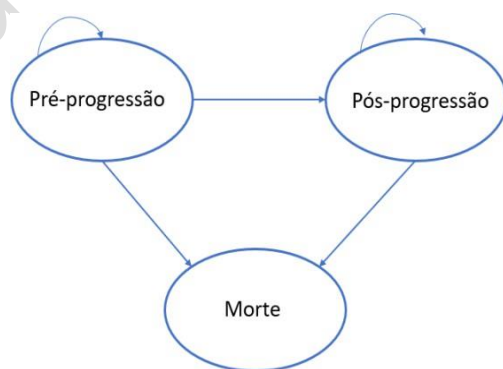


Figura 3 - Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade. **Fonte:** elaboração própria.

As estimativas de SG e SLP para o grupo que recebeu o tratamento com LR foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier do estudo AUGMENT por meio da digitalização no *software*

WebPlotDigitizer (versão 4.6). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuição exponencial, weibull, log-logística e log-normal e aplicadas ao respectivo estado de saúde. Para o braço R-mono, foram utilizados os HR para SG e SLP reportados anteriormente neste relatório, oriundos do estudo AUGMENT, aplicados às curvas com melhor ajuste da LR. A adequação das curvas se deu pela análise dos testes AIC/BIC seguida por inspeção visual. A distribuição com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) é considerado a curva de melhor ajuste (29). A SLP e SG empírica de LR e suas extrapolações, assim como valores correspondentes de AIC, estão representadas no Apêndice 4.

Os custos incrementais e efetividade/utilidade foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas. A incidência de eventos adversos (EAs) foi considerada para determinação de custos.

Efetividade e utilidade

A **Figura 4** a seguir mostra as curvas de KM e as curvas extrapoladas com melhor ajuste escolhidas para a lenalidomida.

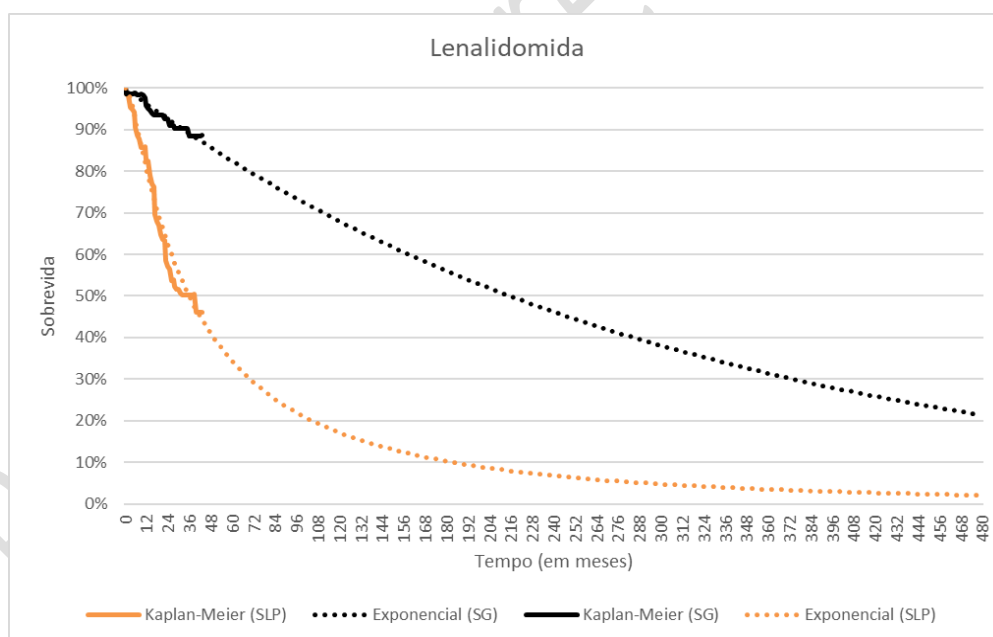


Figura 4 - Curvas de KM e curvas extrapoladas para SG e SLP referente à lenalidomida. Fonte: elaboração própria.

Como descrito anteriormente, para estimativa das curvas do rituximabe, foram utilizados os

dados de HR de SG e SLP da comparação com lenalidomida dos dados do estudo AUGMENT (HR: 0,45; IC95%: 0,22 para 0,92 para SG e HR 0,40; IC95%: 0,29 a 0,56 para SLP). A **Figura 5** mostra as curvas projetadas para o rituximabe a partir da aplicação dos HR sobre as curvas da lenalidomida.

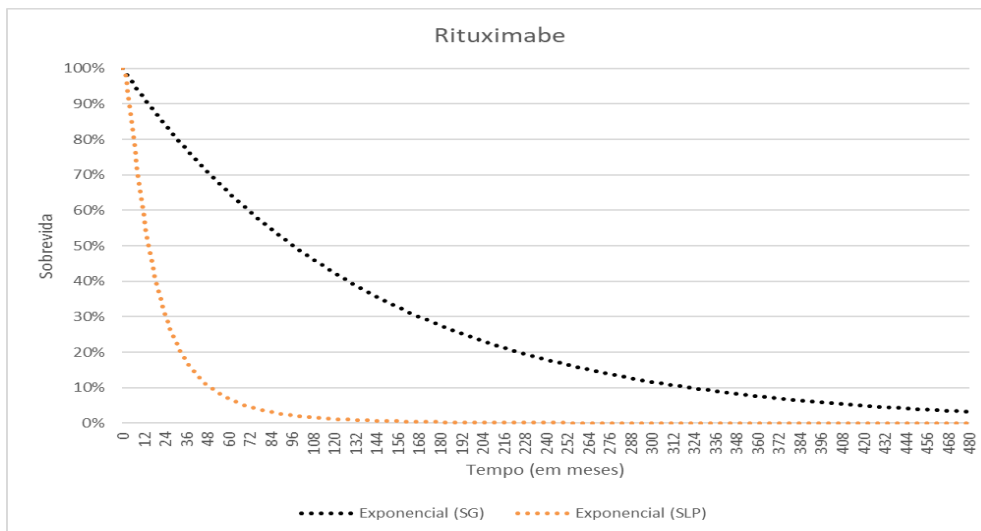


Figura 5 - Curvas projetadas das curvas extrapoladas para lenalidomida ajustadas pelo HR. Fonte: elaboração própria.

Os valores de utilidade para os estados de saúde incluídos no modelo foram derivados da literatura para pacientes com LF no Reino Unido (pré-progressão: 0,859 (IC95%: 0,687 – 1), pós-progressão: 0,798 (IC95%: 0,638 – 0,958))(30,31).

Identificação, mensuração e valoração de custos

De acordo com a perspectiva econômica aplicada na análise (SUS), foram considerados apenas os custos médicos diretos: medicamentos, monitoramento, gerenciamento de eventos adversos e terapia após a progressão do LF (**Tabela 1**).

Os custos com a lenalidomida foram calculados como produto do custo unitário e da dose recomendada por ciclo. Para o rituximabe, tanto no braço comparador quanto na intervenção, considerou-se o custo de aquisição somado ao custo do procedimento 03.04.03.024-4 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 2ª LINHA, no valor de R\$ 1.080.

Os custos de aquisição da lenalidomida e do rituximabe foram baseados em processos de licitação e os preços obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS), sistema desenvolvido pelo Ministério da Saúde (MS) e se destina ao registro e à consulta de informações de compras de medicamentos e produtos para a saúde realizadas por instituições públicas e privadas (32). Foi aplicado o menor custo de aquisição identificado nos últimos 18 meses (busca realizada em

30 de novembro de 2023); para a lenalidomida, assumiu-se a apresentação de 20 mg por cápsula, por apresentar o menor custo anual além de conferir maior comodidade ao paciente.

O acompanhamento dos pacientes com LF incluiu exames clínicos, laboratoriais e de imagem, consultas e procedimentos relacionados ao monitoramento e tratamento da progressão. Os custos unitários foram retirados da Tabela SIGTAP e de buscas realizadas no Tabwin para Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs) registradas no período de 2019 a 2023 para pacientes com CID C85 (Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado). Os recursos, frequência e percentual de uso e os respectivos custos estão apresentados em detalhe no Apêndice 5.

A análise de custos também considerou os recursos necessários para o manejo dos eventos adversos graves (eventos de grau 3 e 4), ou seja, aqueles que requerem pelo menos uma consulta ambulatorial e/ou acesso hospitalar. As frequências de eventos adversos graves foram obtidas do estudo AUGMENT. O custo por eventos foi retirado do Relatório de Recomendação Nº 786 da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS/DGITS/SECTICS/MS (33) e estão apresentados em detalhe no Apêndice 5. Os custos com eventos adversos foram aplicados a todos os pacientes que iniciaram tratamento, e incidiram apenas no primeiro ciclo do modelo.

Os parâmetros do modelo estão dispostos na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Parâmetros do modelo.

Parâmetros	Determinístico	Min	Max	Distribuição	Alfa	Beta
Taxa de desconto	0,050	0,0450	0,0550	NA	NA	NA
Fator de correção custos	1,00	1,0000	2,8000	NA	NA	NA
Area sup. Corporea	1,75	1,5750	1,9250	Gama	384,16	0,00
Utilidade pre progressão	0,859	0,687	1,000	Beta	15,46	2,54
Utilidade pós progressão	0,798	0,638	0,958	Beta	18,51	4,68
HR OS vs RTX	0,450	0,220	0,920	Beta	3,04	3,72
HR PFS vs RTX	0,400	0,290	0,560	Beta	19,84	29,75
Custo lenalidomida por ciclo	12.960	11664,0	14256,0	Gama	384,16	33,74
Custo rituximabe ciclo 1	6.329,95	5696,95	6962,94	Gama	384,16	16,48
Custo rituximabe ciclo 2 a 5	2.320	2088,44	2552,54	Gama	384,16	6,04
Custo EA lenalidomida	1.076	968,74	1184,02	Gama	384,16	2,80
Custo EA rituximabe	333	299,68	366,27	Gama	384,16	0,87
Custo pre progressao	515	463,27	566,21	Gama	384,16	1,34
Custo pos progressao	2.390	2150,93	2628,91	Gama	384,16	6,22

Legenda: a os menores custos de aquisição da lenalidomida foram referentes a compras do Departamento de Logística Em Saúde, registrados no SIASG; registro do Banco de Preços em Saúde, disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>; b 03.04.03.024-4 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 2ª LINHA; c Calculado de acordo com a frequência e os custos de eventos adversos graves. Os custos dos EAs foram retirados do Dossiê crizotinibe Conitec https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2022/20220912_dossie_crizotinibe_cp61.pdf; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; HR: hazard ratio. Fonte: elaboração própria.

Suposições do modelo

Como todo modelo econômico, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- Assumiu-se que os pacientes em uso de lenalidomida recebem o tratamento até a progressão da doença ou até completar os 12 ciclos, o que ocorrer primeiro; análises de cenários foram realizadas para estimar o impacto do uso prolongado da lenalidomida, ou seja, indefinidamente até a progressão da doença.
- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até completar o esquema posológico ou até a progressão da doença, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Esta suposição é comum à maioria dos estudos de modelagem econômica.
- Foram considerados três estados de saúde, no entanto, para a progressão, não foram considerados parâmetros clínicos além daqueles fornecidos nos estudos da tecnologia avaliada.
- Uma das premissas da PartSA, é que os pacientes não retornam ao estado de saúde anterior; e demais progressões não foram consideradas nesta análise.

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*), análises de sensibilidade determinísticas (DSA, *deterministic sensitivity analysis*) do tipo unidirecional (cenários) e multidirecional.

Para a PSA multidirecional foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades de transição relacionadas à eficácia, utilidade (caso tivesse algum valor de utilidade negativa, *disutility*, a distribuição gama seria usada) e proporção de utilização de recursos em saúde; e distribuição gama para custos fator de correção de decaimento linear da eficácia ao longo do tempo. Custos oriundos da SIGTAP não foram variados na análise de sensibilidade, mas apenas a frequência de utilização, pois os valores financiados pelo SUS são fixos. Para representação destes resultados, gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais.

As mesmas variáveis incluídas em PSA foram também consideradas em DSA multidirecional com variação de $\pm 10\%$ para valores de entrada, percentual que pode ser otimizado. Para a escolha do percentual de 10% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise. Para representação destes resultados, gráficos de Tornado são apresentados acompanhados de análise narrativa.

Resultados

Resultados determinísticos

No caso-base, o tratamneto com lenalidomida + rituximabe apresentou custos incrementais da ordem de R\$ 187.187 e benefícios incrementais de 3,10 anos de vida ajustados pela qualidade. Dessa forma, a RCEI de R\$ 60.297,00 se enquadra abaixo do limiar de R\$ 120.000,00 e, portanto, a tecnologia em avaliação pode ser considerada custo-efetiva para o SUS (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Custos, desfechos e RCEI.

	Custos	AVAQ	RCEI/AVAQ ganho
Rituximabe + quimioterapia	R\$ 188.528	5,99	R\$ 60.297
Lenalidomida + rituximabe	R\$ 375.715	9,10	
Incremental	R\$ 187.187	3,10	

Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade, RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Resultados das análises de sensibilidade e de cenários

Considerando as incertezas dos valores inseridos no modelo, realizou-se a PSA. Na Figura 6 é representado os planos de custo-efetividade incrementais, mostrando que as simulações situadas nos quadrantes superiores indicam que lenalidomida é mais cara que o comparador (100% das simulações), enquanto as simulações situadas nos quadrantes à direita indicam que lenalidomida é também mais eficaz que o comparador (rituximabe). Todavia, na maior parte das simulações (95,3%), a lenalidomida permanece como alternativa custo-efetiva para o limiar de R\$ 120.000.

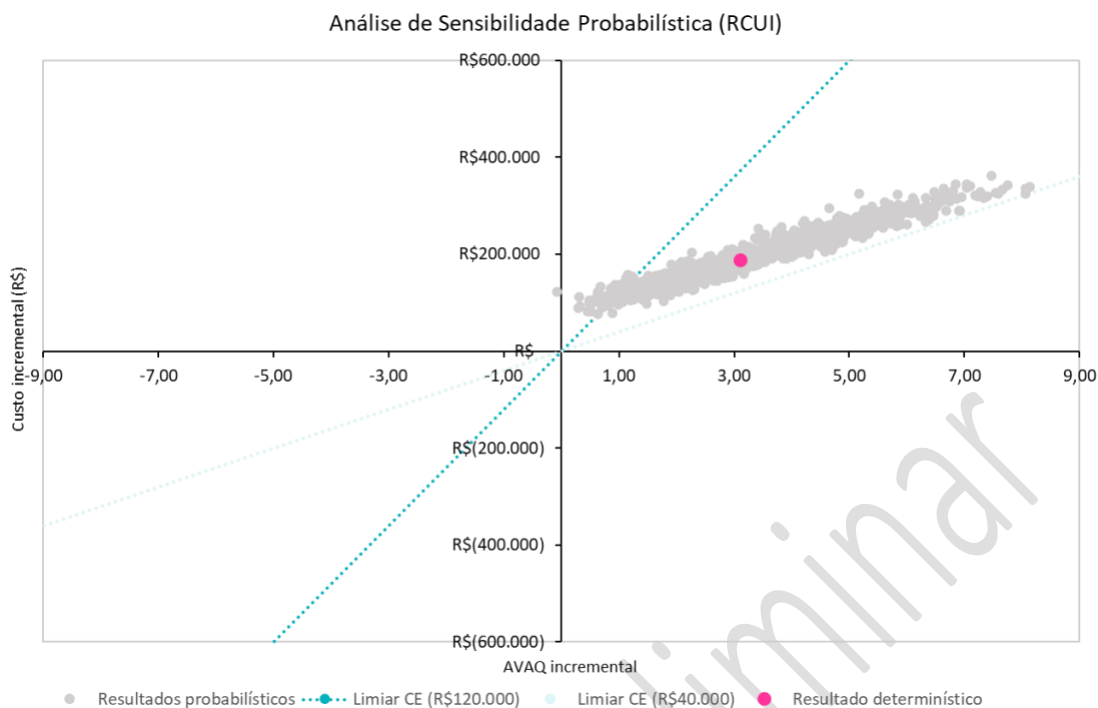


Figura 6 - Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA. Fonte: elaboração própria.

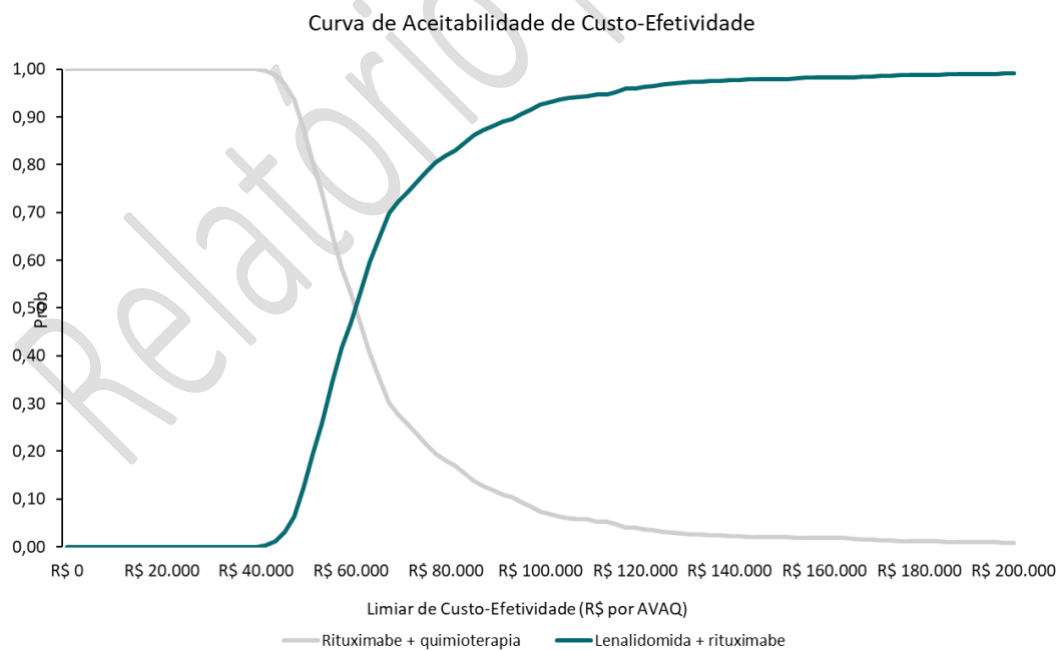


Figura 7 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade. Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, o parâmetro que inseriu maior incerteza quanto ao

resultado foi o HR da sobrevida global reportado pelo estudo AUGMENT (HR 0,45; IC95% 0,22 a 0,92). Quando o HR aplicado é igual ao valor superior do IC95%, a RCEI excede o limiar de custo-efetividade proposto pelo MS (**Figura 8**).

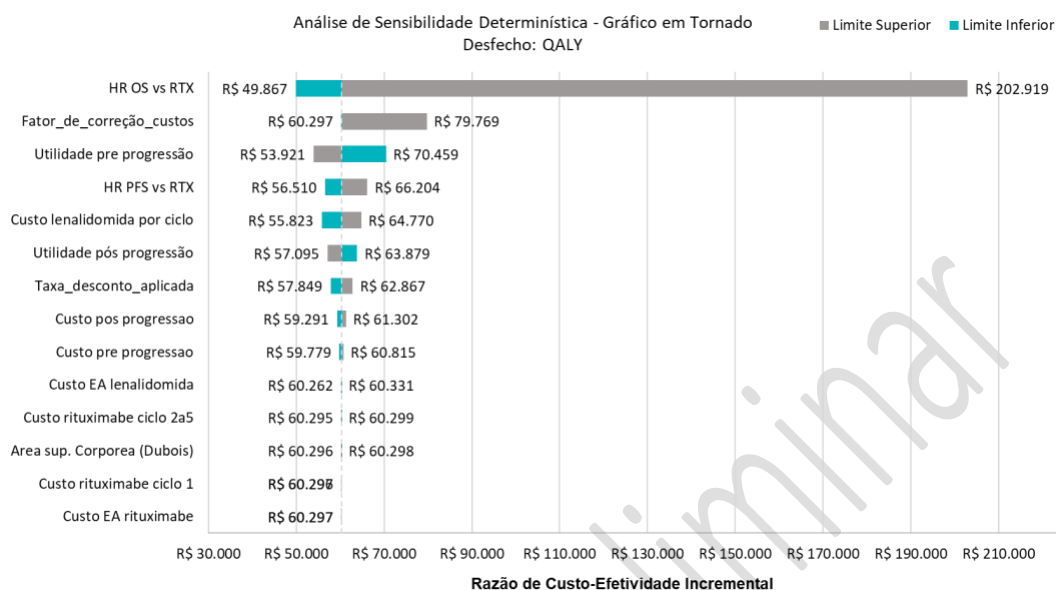


Figura 8 - Análise de sensibilidade determinística: Gráfico de Tornado. **Fonte:** elaboração própria.

No caso base, considerou-se que o paciente irá receber o tratamento com lenalidomida de acordo com a bula, ou seja, no máximo 12 ciclos de 21 dias. Entretanto, considerando um cenário no qual o tratamento não é interrompido após os 12 ciclos, foram estimados resultados para um cenário no qual o paciente permanece em uso de lenalidomida até a progressão da doença ou morte. Neste cenário, o custo incremental de LR passa a ser R\$ 765.040 resultado numa RCEI de R\$ 246.435 por AVAQ.

Conclusões e limitações da avaliação econômica

O uso de lenalidomida parece resultar em benefício clínico na comparação com rituximabe, mediante um incremento de custos. Dessa forma, a avaliação econômica sugere que, na maior parte dos cenários avaliados, a lenalidomida é custo-efetiva para a indicação avaliada, considerando o limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000 por AVAQ.

A utilização dos resultados apresentados na análise de custos e consequências deve ser feita com cautela. A avaliação econômica apresenta algumas limitações: i) valores de utilidade utilizados na avaliação de custo-utilidade são internacionais e podem não refletir adequadamente as preferências da população brasileira; ii) estimativas de proporção de

utilização de recursos foram obtidas de estudos internacionais pela ausência destes dados para o Brasil e; iii) os dados de SG da população em uso de lenalidomida projetados para o horizonte temporal excedem o que seria esperado de acordo com as tábuas da vida do IBGE (34).

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (35). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos do modelo de AIO foram sumarizados no **Quadro 9** (27).

Quadro 9 - Características da análise de impacto orçamentário (análise principal).

População-alvo	Indivíduos com linfoma folicular previamente tratados
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Lenalidomida + rituximabe vs. rituximabe em monoterapia ou rituximabe + quimioterapia
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar relacionadas à osteoporose)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Estático

Fonte: Elaboração própria.

Métodos

População

A população foi calculada usando modelo de demanda aferida. Na ausência do dado sobre o número de pacientes em uso de quimioterapia de segunda linha para LF, considerou-se o número de APACs aprovadas para o procedimento 03.04.03.024-4 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 2ª LINHA aprovados de 2016 a 2023. Após mensurar a população no período citado, foi realizado uma estimativa da população para os anos de 2024 a 2028 utilizando uma projeção linear a partir da projeção da população brasileira de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (**Quadro 10 e Quadro 11**).

Quadro 10 - Número de procedimentos aprovados no tratamento de segunda linha de linfoma folicular para os anos de 2016 a 2023.

Procedimento: 0304030244 QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 2 LINHA								
Período: 2016-2021								
Ano	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
População IBGE	205.156.587	206.804.741	208.494.900	210.147.125	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269
Total	607	562	729	746	702	849	674	827

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Relatório preliminar

Quadro 11 - Quantidade de procedimentos estimados de 2025 a 2029.

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
População IBGE projetada ^a	207.326.691	208.635.820	209.890.281	211.087.263	212.226.911
População elegível	648	672	695	716	737

Fonte: Elaboração própria.

a A população projetada foi ajustada para a diferença identificada pela projeção de 2018 e o tamanho real da população de acordo com o Censo de 2022.

Market share

O *market share* representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia dentro a população elegível. O cenário referência, no qual a lenalidomida não está disponível, foi comparado com dois cenários, e o *market share* da lenalidomida nos cenários propostos estão mostrados na **Tabela 3**. De acordo com os especialistas, o cenário 1 seria o mais provável, uma vez que, dado o benefício clínico da tecnologia, a aceitação do tratamento aconteceria de maneira mais acelerada ao longo dos cinco primeiros anos.

Tabela 3 - Market share adotado na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.

	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário referência					
Rituximabe ^a	100%	100%	100%	100%	100%
Lenalidomida + rituximabe	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto 1					
Rituximabe ^a	80%	65%	50%	35%	20%
Lenalidomida + rituximabe	20%	35%	50%	65%	80%
Cenário proposto 2					
Rituximabe ^a	90%	80%	70%	60%	50%
Lenalidomida + rituximabe	10%	20%	30%	40%	50%

a – Uma vez que o custo considerado corresponde ao custo de aquisição do rituximabe somado ao custo do procedimento da tabela SUS, não faz diferença para a análise a taxa de difusão de uso de rituximabe monoterapia e rituximabe quimioterapia. Fonte: Elaboração própria.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS na AIO.

Horizonte temporal

Foi feita uma AIO da possível incorporação da lenalidomida ao longo de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (35).

Custos

Todos os custos foram apresentados no Apêndice 5 com a inclusão de custos de tratamento e acompanhamento.

População de interesse

Os pacientes elegíveis estimados, descritos anteriormente, foram ajustados pelas variações dos *market shares* dos medicamentos no decorrer do tempo. Foram aplicadas as probabilidades de progressão e de óbito extraídas do estudo clínico AUGMENT e projetadas, como descrito na análise de custo-efetividade. Assim como na ACE, assumiu-se que os pacientes só permanecem em tratamento até o momento da progressão, ou no máximo, até 12 ciclos para o braço que utiliza lenalidomida.

Análise de sensibilidade e análises de cenários

Para avaliar as incertezas nas estimativas do impacto orçamentário, foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas variando os parâmetros em $\pm 10\%$ (Tabela 4). Além disso, foram estimados os resultados para cenários considerando apenas o custo das intervenções, ou seja, sem considerar custos com acompanhamento, tratamento e monitoramento da doença pré e pós progressão (resultados apresentados no Apêndice 6).

Tabela 4 - Parâmetros aplicados na análise de impacto orçamentário

Parâmetros	Determinístico	Min	Max
Fator de correção custos	1,000	1,0000	2,8000
Taxa SLP intervenção 12meses	0,806	0,725	0,886
Taxa SLP intervenção 24meses	0,625	0,562	0,687
Taxa SLP intervenção 36meses	0,499	0,450	0,549
Taxa SLP intervenção 48meses	0,410	0,369	0,451
Taxa SLP comparador 12meses	0,583	0,525	0,641
Taxa SLP comparador 24meses	0,308	0,277	0,339
Taxa SLP comparador 36meses	0,176	0,159	0,194
Taxa SLP comparador 48meses	0,108	0,097	0,118
Taxa óbito intervenção 12meses	0,038	0,034	0,042
Taxa óbito intervenção 24meses	0,074	0,067	0,082
Taxa óbito intervenção 36meses	0,109	0,098	0,120
Taxa óbito intervenção 48meses	0,143	0,129	0,157
Taxa óbito comparador 12meses	0,082	0,074	0,090

Taxa óbito comparador 24meses	0,158	0,142	0,173
Taxa óbito comparador 36meses	0,227	0,204	0,250
Taxa óbito comparador 48meses	0,291	0,261	0,320
Custo tratamento intervenção ano1	R\$ 150.552,00	135496,80	165607,20
Custo acompanhamento intervenção	R\$ 2.220,37	1998,33	2442,41
Custo acompanhamento progressão	R\$ 4.377,90	3940,11	4815,69
Custo tratamento comparador ano1	R\$ 5.400,00	5500,00	10984,00
Custo acompanhamento comparador	R\$ 2.220,37	1998,33	2442,41
Procedimentos de quimioterapia segunda linha	1,0000	0,9000	1,1000

Fonte: Elaboração própria.

Resultados

Resultados determinísticos da análise principal

Corroborando com os achados da avaliação econômica, a incorporação de lenalidomida levaria a incremento do orçamento do SUS. O impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, da incorporação de lenalidomida seria de R\$ 54.934.034 num cenário onde o *market share* alcança 80% no quinto ano, e de R\$ 30.135.468 num cenário onde o *market share* alcança 50% no quinto ano. Resultados em detalhes podem ser consultados na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Impacto orçamentário anual, considerando custos de aquisição, acompanhamento e monitoramento da doença e da progressão.

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário referência (R\$)						
Rituximabe ^a	13.607.670	14.730.821	21.831.407	27.908.987	33.676.358	111.755.243
Lenalidomida + rituximabe	0	0	0	0	0	0
Total	13.607.670	14.730.821	21.831.407	27.908.987	33.676.358	111.755.243
Cenário proposto 1 (R\$)						
Rituximabe ^a	10.886.136	10.858.551	14.845.765	17.235.964	18.315.769	72.142.184
Lenalidomida + rituximabe	21.535.662	9.924.998	16.176.993	20.888.916	26.020.524	94.547.093
Total	32.421.798	20.783.549	31.022.757	38.124.880	44.336.293	166.689.277
IO cenário 1	18.814.128	6.052.727	9.191.350	10.215.894	10.659.935	54.934.034
Cenário proposto 2 (R\$)						
Rituximabe ^a	12.246.903	12.640.335	17.902.026	21.723.938	24.479.356	88.992.558
Lenalidomida + rituximabe	10.367.517	5.293.383	9.530.117	12.599.744	15.107.391	52.898.153
Total	22.614.420	17.933.718	27.432.143	34.323.682	39.586.747	141.890.711
IO cenário 2	9.006.750	3.202.896	5.600.736	6.414.695	5.910.390	30.135.468

Fonte: Elaboração própria. IO: impacto orçamentário.

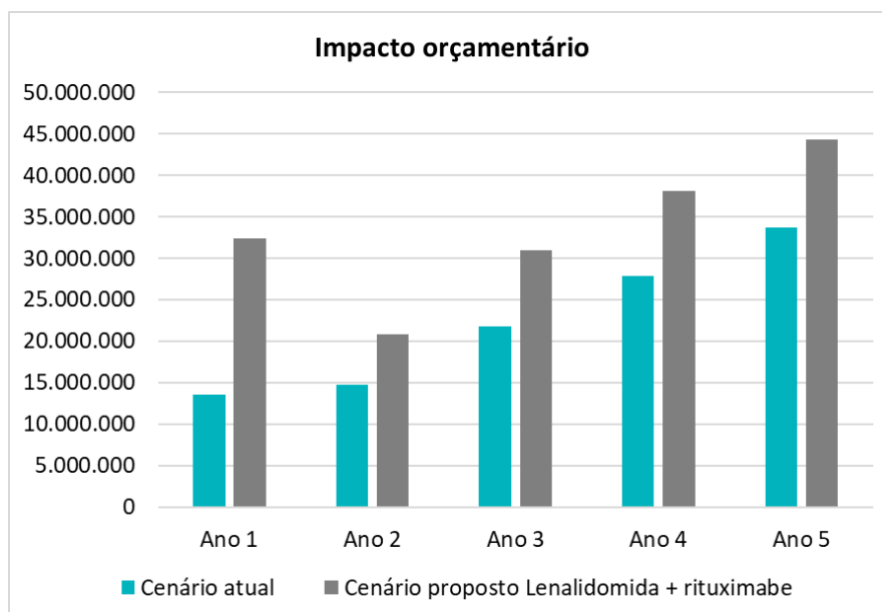


Figura 9 - Análise de impacto orçamentário para o cenário 1. Fonte: Elaboração própria.

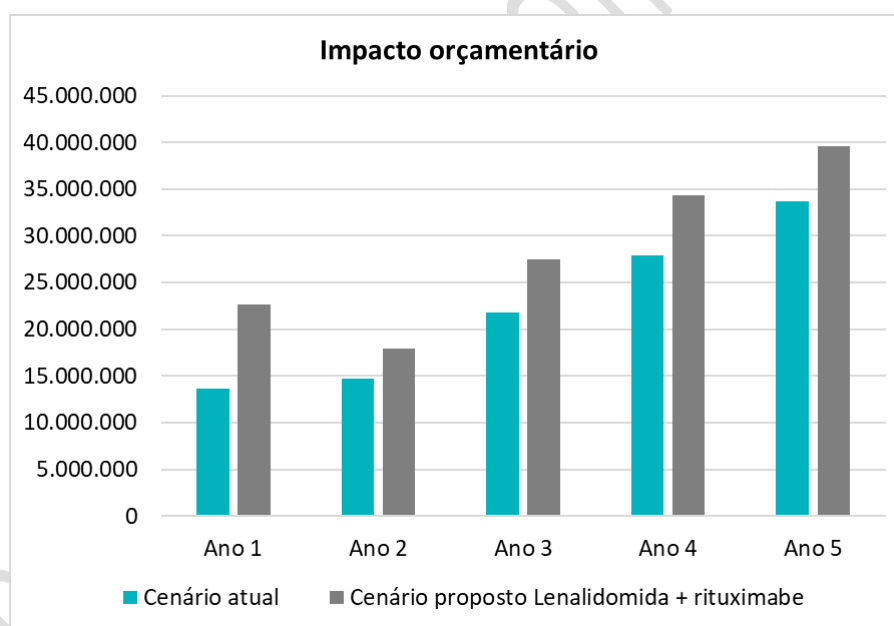


Figura 10 - Análise de impacto orçamentário para o cenário 2. Fonte: Elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, ao variar os parâmetros em $\pm 10\%$, o parâmetro que gerou maior variação no impacto orçamentário foi o fator de correção para custos (2,8) e o custo da tecnologia, resultando em um impacto acumulado em cinco anos que variou de R\$ 30.052.051 a R\$ 62.935.226 (Figura 11).

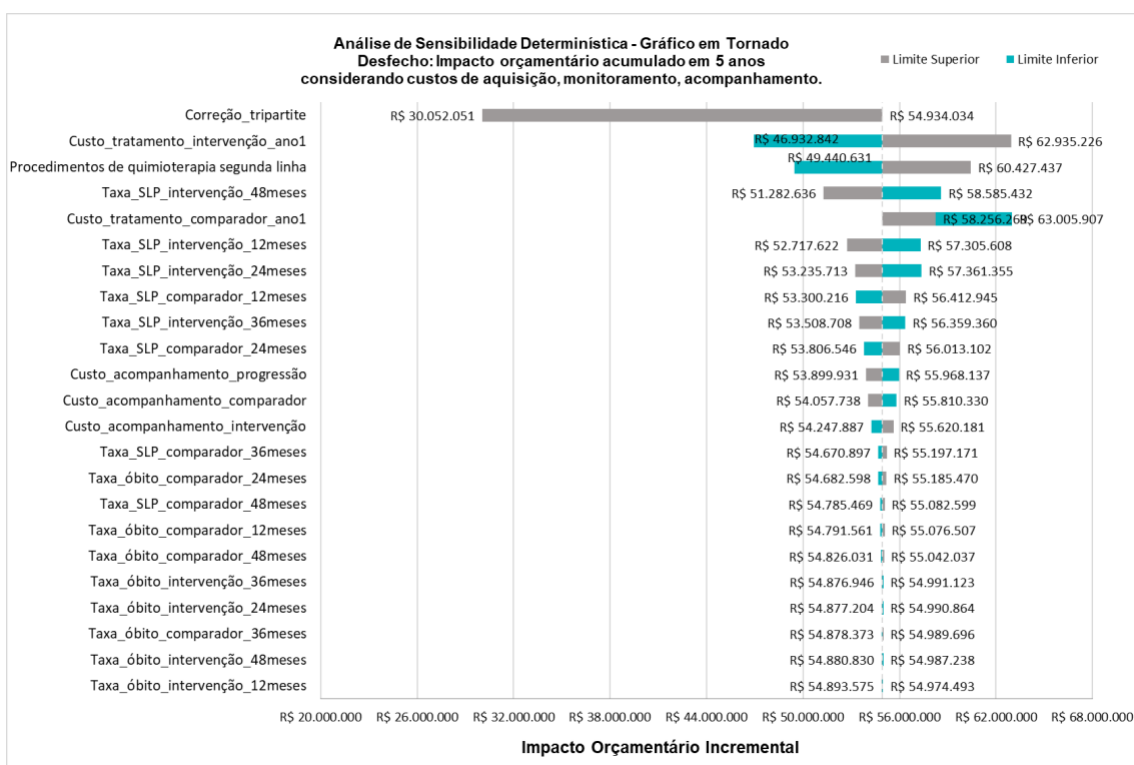


Figura 11 - Análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário no cenário 1. Fonte: Elaboração própria.

Resultados para a análise de sensibilidade para o cenário 2 e outras análises de cenários considerando apenas custos de aquisição dos tratamentos (ou seja, desconsiderando os custos de monitoramento e acompanhamento) estão apresentados no Apêndice 6. Todas as análises corroboram com os resultados do caso base.

Conclusões e limitações sobre análise de impacto orçamentário

Para uma população elegível considerando método de demanda aferida foram estimados cerca de 700 indivíduos ao ano com LF em pacientes previamente tratados. A incorporação de lenalidomida elevou o orçamento ao longo de cinco anos em R\$ 264 milhões num cenário com *market share* mais provável.

Como toda análise baseada em modelos, limitações são esperadas. Nesta análise de impacto orçamentário, a principal limitação deve-se a definição da população elegível. Outra incerteza, se refere ao *market share* pois foram usadas suposições. Mediante solicitação, as suposições de *market share* para cenário proposto podem ser otimizadas. Outra limitação refere-se à necessidade de considerar que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Neste quesito, ainda que fosse considerado *switch* (troca) de tratamento, haveria incerteza para qual tratamento os pacientes trocariam.

9. ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos médicos especialistas consultados na reunião de escopo, para atualização da Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para LF, para compor a pergunta norteadora deste relatório. No entanto, não foram identificadas barreiras para aceitabilidade do rituximabe no SUS por médicos e representantes de pacientes consultados em reunião de escopo e recomendação.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A lenalidomida é um medicamento de uso oral com possibilidade de favorecer a adesão ao tratamento. A maior questão referente à implantação diz respeito à necessidade dos pacientes de receber a assistência em serviço de saúde habilitado como CACON, UNACON, UNACON com serviço de hematologia, UNACON com serviço de radioterapia ou Serviço de Oncologia Clínica de Complexo Hospitalar.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de Ensaios Clínicos da Anvisa, ClinicalTrials.gov, EudraCT e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para tratamento do linfoma folicular previamente tratado. A busca foi realizada em 14 de fevereiro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: C82 - linfoma não-hodgkin, folicular (nodular) e C829 - linfoma não-hodgkin, folicular, não especificado. Filtros: fase 3 e 4; Situação do Estudo: autorizado, finalizado e iniciado (1).
- (2) ClinicalTrials.gov: Condition/disease: Follicular Lymphoma. Filtros: not yet recruiting, recruiting, enrolling by invitation, active, not recruiting, complete e phase: 3, 4 (2).
- (3) EudraCT: Follicular Lymphoma. Filtros: completed, ongoing, restarted, phase (3 e 4) (3).
- (4) Cortellis: Current Development Status (Indication (Follicle center lymphoma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status) (4).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos

sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular vigente, portaria nº 1051, de 10 de outubro de 2014. Bem como tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação (quando houver e para a população que está em avaliação).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram selecionadas três tecnologias potenciais para a indicação deste relatório (**Quadro 12**).

Quadro 12 - Medicamentos potenciais para o tratamento do linfoma folicular previamente tratado.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Produto de Terapia Avançada CAR-T-CD19	IV	Fase 3ª (5)	Anvisa: 2023 EMA: 2017 FDA: 2018	NICE: não avaliado CADTH: recomendado
Axicabtageno Ciloleucel (Yescarta®)			Fase 3ª (6)	Anvisa: 2023 EMA: 2017 FDA: 2018	NICE: não recomendado CADTH: recomendado
Zanubrutinibe (Brukinsa®) + Obinutuzumabe (Gazyva®)	Inibidor de tirosina quinase de Bruton + anticorpo monoclonal anti-CD20		Fase 3ª (7)	Zanubrutinibe Anvisa, EMA e FDA: sem registro Obinutuzumab Anvisa: 2017 EMA e FDA: 2016	Zanubrutinibe NICE e CADTH: não avaliado Associação não avaliada

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em fevereiro de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CAR-T – células T com receptor de antígeno quimérico.

^a recrutando

Observação: o obinutuzumabe não foi contabilizado para o MHT devido seu registro ser há mais de cinco anos, sendo descrito aqui somente devido sua associação com o zanubrutinibe.

O único ensaio clínico com centro de pesquisa no Brasil é o MAHOGANY (NCT05100862 – fase 3) para a associação de zanubrutinibe + obinutuzumabe. O estudo foi iniciado em 2022 e tem previsão de finalização em 2029 (7). A associação não foi avaliada por agências de ATS.

A tecnologia tisagenlecleucel, produto de terapia avançada, ainda não foi avaliada pelo NICE, sendo recomendada pela agência CADTH sob certas condições. Essa recomendação é somente para pacientes com linfoma folicular grau 1, 2 ou 3a cuja doença não respondeu a uma segunda linha de tratamento ou posterior, tendo retornado dentro de seis meses após dois ou mais tratamentos, ou retornou após um transplante autólogo de células-tronco. Além disso, a recomendação está condicionada a uma redução de preço. A recomendação do CADTH se

baseou em ensaio clínico de fase 2 (8). O ensaio clínico de fase 3 - NCT05888493 (LEDA) iniciou em 2023 e tem previsão de finalização em 2029 (5).

A tecnologia axicabtageno ciloleucel, também um produto de terapia avançada não teve recomendação favorável pelo NICE. Entretanto, foi recomendado pelo CADTH, condicionado a pacientes com linfoma folicular grau 1, 2 ou 3a e cuja doença retornou após tratamento de segunda linha ou linhas posteriores de tratamento, além de uma redução de preço. A recomendação do CADTH se baseou em ensaio clínico de fase 2 (9). O ensaio clínico de fase 3 - NCT05371093 (ZUMA-22) iniciou em 2022 e tem previsão de finalização em 2031 (6).

Referências seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 14 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>.
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 14 de fevereiro de 2024. Disponível em: clinicaltrials.gov
3. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. Acessado em 14 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
4. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em 14 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
5. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 26 fevereiro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05888493>.
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 26 fevereiro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05371093>.
7. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 26 fevereiro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05100862>.
8. CADTH. Tisagenlecleucel Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0306%20Kymriah%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>
9. CADTH. Axicabtageno ciloleucel. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0314%20Yescarta%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>.

12. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada em novembro de 2022 por lenalidomida associada com rituximabe para o tratamento de pacientes com LF previamente tratados foram encontradas avaliações do NICE (Inglaterra) e SMC (Escócia). Não foram encontradas avaliações da combinação para pacientes com LF previamente tratados no CADTH (Canadá), PBAC (Austrália) e ANMAT (Argentina) (Quadro 13).

Quadro 13 - Recomendações de outras agências de ATS.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra) (36)	recomendou a lenalidomida com rituximabe como uma opção para adultos com LF previamente tratado (grau 1 a 3A), mediante a um acordo comercial em que a empresa oferece um desconto no preço da lenalidomida.
SMC (37)	recomendou a incorporação da lenalidomida associada ao rituximabe para o tratamento de adultos com LF previamente tratados. Esta recomendação leva em consideração um desconto confidencial oferecido pela empresa farmacêutica que melhorou a relação de custo-efetividade.
CADTH (Canadá)	Não identificada
PBAC (Austrália)	Não identificada
ANMAT (Argentina)	Não identificada

Relatório de Pesquisa

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública n. 1 de 2024 no período de 29 de janeiro a 7 de fevereiro do mesmo ano e cinco pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente foi realizada por sorteio em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos. A representante de associação de pacientes integra a coordenação de políticas públicas da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. A Associação já atendeu mais de 55.000 pacientes com leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e doenças do sangue. A participante mencionou que, em geral, os pacientes com linfoma folicular relatam a necessidade de mais tratamentos adequados disponíveis pelo SUS, tendo em vista que o R-CHOP é um esquema terapêutico que ocasiona muitos eventos adversos significativos, como náusea, vômitos, queda de cabelo, neuropatia, cansaço, dor no corpo e constipação intestinal. A partir do contato com profissionais de saúde de várias regiões do país por meio dos representantes regionais e do comitê científico médico da Associação, relatou que os profissionais apresentam ressalvas relacionadas ao lenalidomida, especialmente em termos de eventos adversos ocasionados pelo medicamento. Ainda assim, consideram que o medicamento possui fatores relevantes na funcionalidade do tratamento dos pacientes de alto risco, como o fato de ser uma quimioterapia oral, um tratamento realizado em domicílio, com menos risco de queda da imunidade, e apresentar qualidade de vida e retorno rápido às atividades cotidianas, a exemplo do exercício laboral. Apresentou o relato de uma paciente integrante do Grupo Girassóis Foliculares. Trata-se de uma paciente de 42 anos diagnosticada em julho de 2023, que realizou todo o tratamento pelo SUS. A doença foi descoberta em estágio avançado. Logo após o diagnóstico, iniciou a quimioterapia com seis ciclos da R-CHOP. Na ocasião, parou de trabalhar, apresentando instabilidade financeira e emocional. Com o resultado positivo da quimioterapia, recebeu a indicação de uso do rituximabe para manutenção do tratamento, como possibilidade de estabilidade do quadro clínico, ganho de anos de vida e prevenção de tratamentos mais dolorosos. Após solicitação judicial, aguarda o acesso ao medicamento.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências sobre o uso de lenalidomida em associação com rituximabe em indivíduos com LF previamente tratados se concretizam em um único ECR com baixo risco de viés cujos resultados apontam para uma maior eficácia da tecnologia em relação à opção recomendada na DDT vigente para a doença. Além disso, a tecnologia foi relacionada a um perfil de segurança tolerável em pacientes com LF recidivante/refratário grau 1– 3a.

Em relação aos resultados da avaliação econômica, o uso da lenalidomida associada com rituximabe resultou em ganho de 3,10 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) quando

comparado ao rituximabe, mediante um incremento de custos (R\$ 187.187 incremental). Considerando o limiar de custo-efetividade, a avaliação econômica demonstrou que a lenalidomida associada com rituximabe é custo-efetiva (RCEI de R\$ 60.297 por AVAQ). Na maior parte das simulações (95,3%), a lenalidomida permaneceu como alternativa custo-efetiva para o limiar de R\$ 120.000/AVAQ; todavia, devido à grande incerteza quanto ao benefício em termos de sobrevida global, quando o HR da SG aplicado ao modelo é igual ao valor superior do seu IC95%, a RCEI excede o limiar de custo-efetividade proposto.

A análise de impacto orçamentário corrobora com os achados da avaliação econômica, a incorporação de lenalidomida levaria a incremento do orçamento do SUS. O impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, da incorporação da lenalidomida seria de R\$ 54.934.034 num cenário onde o market share alcança 80% no quinto ano, e de R\$ 30.135.468 num cenário onde o market share alcança 50% no quinto ano.

Em conclusão, os estudos sugerem que, em termos de desfechos primários (melhora da SG, SLP), a lenalidomida em combinação com rituximabe seja a opção preferida devido à melhora da eficácia no tratamento de pacientes com LF previamente tratados com as opções disponíveis no SUS, com um perfil de segurança aceitável. A avaliação econômica demonstrou que a lenalidomida é custo-efetiva e a sua incorporação levaria a incremento do orçamento do SUS.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 127ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de março de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da lenalidomida em combinação com rituximabe para pacientes com linfoma folicular previamente tratados. O Comitê concluiu que a associação de medicamentos poderia aumentar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão nos indivíduos diagnosticados com linfoma folicular e falhos ou refratários a tratamento de primeira linha. O Comitê considerou também que a associação dos medicamentos é custo-efetiva.

16. REFERÊNCIAS

1. Cancer Research UK. Follicular lymphoma | non-Hodgkin lymphoma [Internet]. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/types/follicular-lymphoma>
2. NORD (National Organization for Rare Disorders). Follicular Lymphoma [Internet]. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/follicular-lymphoma/>
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941–53.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
6. Gouveia GR, Siqueira SAC, Chamone D de AF, Pereira J. Prevalence of non-Hodgkin lymphomas in São Paulo, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(4):317.
7. Caminha BL, Neves Rodrigues Vieira GH, Bragante Fernandes Pimenta M, Medeiros de Albuquerque T BFP, Al. E. Epidemiological Analysis of Lymphoma Subtypes in a Reference Center in João Pessoa. *Int J Phys Med Rehabil*. 2018;6(3).
8. Saikia UN, Dey P, Saikia B, Das A. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of follicular lymphoma: cytomorphologic and immunohistochemical analysis. *Diagn Cytopathol*. 2002;26(4):251–6.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 1.51, de 10 de Outubro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular [Internet]. 2014. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt1051_10_10_2014.html
10. Bastion Y, Sebban C, Berger F, Felman P, Salles G, Dumontet C, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1587–94.
11. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 6;26(32):5165–9.
12. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2426–33.

13. Apostolidis J, Gupta RK, Grenzeliass D, Johnson PWM, Pappa VI, Summers KE, et al. High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up. *undefined*. 2000;18(3):527–36.
14. Brice P, Simon D, Bouabdallah R, Bélanger C, Haïoun C, Thieblemont C, et al. High- dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann Oncol*. 2000;11(12):1585–90.
15. Van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin’s lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2853–8.
16. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006 Dec 15;108(13):4003–8.
17. Schulz H, Bohlius JE, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 2;99(9):706–14.
18. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia*. 2010;24(1):22–32.
19. Shortt J, Hsu AK, Johnstone RW. Thalidomide-analogue biology: immunological, molecular and epigenetic targets in cancer therapy. *Oncogene*. 2013 Sep 5;32(36):4191–202.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas - Bulário Eletrônico - Lenalidomida [Internet]. [cited 2022 Nov 16]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101800410>
21. DrugBank Online. Rituximab: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. [cited 2022 Nov 16]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00073>
22. Electronic Medicines Compendium (emc). MabThera 100 mg Concentrate for Solution for Infusion - Summary of Product Characteristics [Internet]. [cited 2022 Nov 16]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3801/smpc>
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas - Bulário Eletrônico - Rituximabe [Internet]. [cited 2022 Nov 16]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000548>
24. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Mar 21;37(14):1188–99.
25. Leonard JP, Trneny M, Offner F, Mayer J, Zhang H, Nowakowski GS, et al. Five-Year Results and Overall Survival Update from the Phase 3 Randomized Study Augment: Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Vs Rituximab Plus Placebo in Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood*.

2022 Nov 15;140(Supplement 1):561–3.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.; 2014. 132 p.
27. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2022 Jan 1;25(1):10–31.
28. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 May 5 [cited 2023 Jan 2];37(14):1188. Available from: [/pmc/articles/PMC7035866/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3141188/)
29. Secretaria de Ciência T e IE em S (Brasil). CG de G do C. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2014 [cited 2022 Nov 1];131–131. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
30. Blommestein HM, Issa DE, Pompen M, Ten Hoor G, Hogendoorn M, Joosten P, et al. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance treatment for relapsed follicular lymphoma: results of a population-based study. *Eur J Haematol*. 2014 May 2;92(5):398–406.
31. Wild D, Walker M, Pettengell R, Lewis G. PCN62 UTILITY ELICITATION IN PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA. *Value in Health*. 2006 Nov;9(6):A294.
32. Banco de Preços em Saúde (BPS) — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos>
33. Recomendações da Conitec — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec>
34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
35. Brasil, Ministério da Saúde., Secretaria de Ciência T e IEstratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil 1ª edição 1ª reimpressão [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2021 May 15]. 1–74 p. Available from: www.saude.gov.br
36. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Recommendations | Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta627/chapter/1-Recommendations>
37. Scottish Medicines Consortium (SMC). Recommendation - Lenalidomide (Revlimid) [Internet]. [cited

- 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid- full-smc2281/>
38. National Cancer Institute (NIH). Definition of overall response rate - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/overall- response-rate>
39. National Cancer Institute (NIH). Definition of overall survival - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/search/overall survival/?searchMode=Begins>
40. National Cancer Institute (NIH). Definition of progression-free survival - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer- terms/def/progression-free-survival>
41. National Cancer Institute (NIH). Definition of quality of life - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/quality-of- life>
42. National Cancer Institute (NIH). Definition of adverse event - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adverse- event>
43. Cancer Research UK. What do clinical trial results mean? [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a- clinical-trial/clinical-trial-results/what- do-clinical-trial-results-mean-0>
44. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Search filters [Internet]. [cited 2022 Nov 19]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/what-we- do/methodology/search-filters/>
45. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016 Dec 5;5(1):1–10.
46. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ (Online). 2011 Oct 29;343(7829).
47. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 17;328(7454):1490.
48. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE-manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde.

Lista de figuras dos apêndices

Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos	69
Figura A 2. Sobrevida global (OS, SG) conforme avaliado pelo comitê de revisão independente na população com intenção de tratar (ITT).....	75
Figura A 3. Duração da resposta na população, avaliada pelo comitê de revisão independente de acordo com a intenção de tratar (ITT).....	77
Figura A 4. Sobrevida livre de eventos na população, avaliada pelo comitê de revisão independente de acordo com a intenção de tratar (ITT).	77
Figura A 5. Tempo até o próximo tratamento anti-lyfoma na população de acordo com a intenção de tratar (ITT).....	78
Figura A 6. Tempo até a próxima quimioterapia anti-lyfoma na população de acordo com a intenção de tratar (ITT).	78
Figura A 7. Sobrevida livre de progressão com o próximo tratamento anti-lyfoma (PFS2) na população de acordo com a intenção de tratar (ITT).	79
Figura A 8. Forest plot: análises de subgrupos de sobrevivência livre de progressão	80
Figura A 9. SLP empírico e extrapolação dos dados	82
Figura A 10. SG empírico e extrapolação dos dados	82
Figura A 11. Análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário considerando market share do cenário 2	88

Lista de quadros dos apêndices

Quadro A 1. Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no PubMed.....	62
Quadro A 2. Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no Embase	63
Quadro A 3. Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no PubMed	64
Quadro A 4. Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no Embase	65
Quadro A 5. Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos	70
Quadro A 6. Caracterização do ensaio clínico randomizado selecionado pela busca estruturada	72
Quadro A 7. Análises post hoc para sobrevida livre de progressão com base no tratamento anterior - avaliado pelo comitê de revisão independente.....	74
Quadro A 8. AIC estimada de LR SLP, com base em AUGMENT	82
Quadro A 9. AIC estimada de LR SG, com base em AUGMENT	83
Quadro A 10. Custos da doença pré progressão	84
Quadro A 11. Custos da doença pós progressão.....	85
Quadro A 12. Custos e frequência de eventos adversos aplicados ao modelo	87

Lista de tabelas dos apêndices

Tabela A 1. Resultados de eficácia (população ITT).....	73
Tabela A 2. Eficácia em pacientes com linfoma folicular	75
Tabela A 3. Eficácia em pacientes com linfoma de zona marginal	76
Tabela A 4. Eventos adversos emergentes do tratamento na população ($\geq 10\%$ dos pacientes).....	81
Tabela A 5. Impacto orçamentário, considerando apenas custos de aquisição	89

Relatório preliminar

APÊNDICE 1- Métodos da síntese de evidências clínicas

Critério de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por indivíduos diagnosticados com LF previamente tratados com os medicamentos disponíveis no SUS (9).

Em reunião de escopo, os especialistas também destacaram o subgrupo de pacientes de interesse (pacientes com POD24), que poderiam se beneficiar desta tecnologia. Assim, caso resultados para este subgrupo fossem relatados nos estudos, também seria analisado e apresentado por análise de subgrupo.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a lenalidomida em combinação com rituximabe, priorizada para avaliação para a população supracitada em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas.

Comparadores

O comparador avaliado neste PTC é a quimioterapia padrão + rituximabe. Na ausência de evidências para este comparador, considerou-se também estudos que tiveram rituximabe em monoterapia como comparador.

Desfechos

Em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos à eficácia e segurança elencados pelos especialistas. Adicionalmente, o grupo elaborador optou por acrescentar evidências sobre eventos adversos gerais e taxa de resposta, como desfecho secundário, pelo seu potencial utilidade para o desenvolvimento de avaliações econômicas, e tendo em vista tratar-se de um desfecho intermediário robusto para avaliar o desempenho (taxa de resposta) do novo tratamento (38). A definição de cada um deles é apresentado a seguir:

Primários:

- Sobrevida Global (SG): definido como quanto tempo os pacientes diagnosticados com câncer vivem desde a data do diagnóstico ou início do tratamento. Em um ensaio clínico, medir a SG é uma maneira de ver como um novo tratamento funciona (39).

- Sobrevida Livre de Progressão (SLP): definido como o período durante e após o tratamento do câncer, em que um paciente vive com a doença, mas ela não piora. Em um ensaio clínico, medir a sobrevida livre de progressão é uma maneira de ver como um novo tratamento funciona (40).
- Qualidade de vida: Muitos ensaios clínicos avaliam os efeitos do câncer e seu tratamento na qualidade de vida. Esses estudos medem aspectos da sensação de bem-estar de um indivíduo e da capacidade de realizar atividades da vida diária (41).
- Eventos adversos graves: um problema médico inesperado que ocorre durante o tratamento com o medicamento, podendo ser qualquer evento adverso que resulte em morte, internação hospitalar inicial ou prolongada, uma experiência com risco de vida (ou seja, risco imediato de morte); deficiência/incapacidade persistente ou significativa; evento considerado significativo pelo investigador por qualquer outro motivo (42).

Secundários

- Eventos adversos gerais: qualquer ocorrência médica, previsto em bula ou não, que ocorre pela primeira vez ou piora em gravidade a qualquer momento após a primeira utilização da medicação do estudo e que não necessariamente tem que ter uma causal relação com o medicamento (43).
- Taxa de resposta: Muitos estudos usam os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) para analisar como o tratamento funciona (resposta). De acordo com os critérios RECIST, a área do câncer é medida antes e depois do tratamento, para ver o quanto o tamanho do câncer mudou. As respostas podem ser classificadas como (43):
 - Resposta completa: Não há sinais de câncer nos exames realizados
 - Resposta parcial: O câncer encolheu em pelo menos um terço (30%) e não há sinais de que o câncer tenha crescido em qualquer outro lugar do corpo
 - Doença estável: O câncer permaneceu do mesmo tamanho, não melhorou nem piorou
 - Progressão da doença: O câncer cresceu em pelo menos um quinto (20%) ou há novas áreas de câncer
 - Taxa de resposta geral: O número total de pessoas cujo câncer desapareceu (uma resposta completa) ou diminuiu (uma resposta parcial).

Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, fase do

ensaio clínico ou número de participantes ou tempo de acompanhamento. Entretanto, revisões sistemáticas que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas foram excluídas.

Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em outubro de 2022 nas seguintes plataformas: PubMed e EMBASE. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. Além dos termos de busca relacionados à LF, lenalidomida e rituximabe, filtros de busca para ECR e revisões sistemáticas também foram usados para capturar estudos potencialmente relevantes.

Foram combinados os termos “follicular lymphoma” com “lenalidomide” e “rituximab”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar ECR (44). Esta estratégia de busca objetivou recuperar todos os ECR que avaliaram a combinação de lenalidomida + rituximabe em pacientes com LF.

Quadro A 1. Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no PubMed

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
1	Randomized Controlled Trials as Topic/	158,309
2	randomized controlled trial/	579,325
3	Random Allocation/	106,889
4	Double Blind Method/	173,366
5	Single Blind Method/	32,249
6	clinical trial/	536,285
7	clinical trial, phase i.pt.	24,315
8	clinical trial, phase ii.pt.	38,761
9	clinical trial, phase iii.pt.	21,032
10	clinical trial, phase iv.pt.	2,364
11	controlled clinical trial.pt.	95,078
12	randomized controlled trial.pt.	579,325
13	multicenter study.pt.	326,743
14	clinical trial.pt.	536,285
15	exp Clinical Trials as topic/	377,777
16	or/1-15	1,535,889
17	(clinical adj trial\$.tw.	452,174
18	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	192,085
19	PLACEBOS/	35,924
20	placebo\$.tw.	240,106

21	randomly allocated.tw.	34,630
22	(allocated adj2 random\$.tw.	38,288
23	or/17-22	748,549
24	16 or 23	1,859,991
25	case report.tw.	375,700
26	letter/	1,196,918
27	historical article/	368,834
28	or/25-27	1,923,199
29	24 not 28	1,818,245
30	exp Lymphoma, Follicular/	6,745
31	exp Lenalidomide/	3,361
32	exp Rituximab/	17,998
33	31 and 32	226
34	29 and 30 and 33	29

Fonte: elaboração própria.

Foram combinados os termos “follicular lymphoma” com “lenalidomide” e “rituximab”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar ECR (44). Esta estratégia de busca objetivou recuperar todos os ECR que avaliaram a combinação de lenalidomida + rituximabe em pacientes com LF.

Quadro A 2. Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no Embase

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
1	Clinical Trial/	1,047,413
2	Randomized Controlled Trial/	733,244
3	controlled clinical trial/	467,507
4	multicenter study/	340,222
5	Phase 3 clinical trial/	63,679
6	Phase 4 clinical trial/	4,995
7	exp RANDOMIZATION/	95,653
8	Single Blind Procedure/	47,999
9	Double Blind Procedure/	199,933
10	Crossover Procedure/	71,811
11	PLACEBO/	386,847
12	randomi?ed controlled trial\$.tw.	298,154
13	rct.tw.	49,123
14	(random\$ adj2 allocat\$.tw.	51,574
15	single blind\$.tw.	29,726
16	double blind\$.tw.	234,782
17	((treble or triple) adj blind\$.tw.	1,672
18	placebo\$.tw.	350,343
19	Prospective Study/	803,677
20	or/1-19	2,771,148
21	Case Study/	89,226
22	case report.tw.	502,530
23	abstract report/ or letter/	1,255,756

24	Conference proceeding.pt.	0
25	Conference abstract.pt.	4,569,782
26	Editorial.pt.	740,582
27	Letter.pt.	1,243,303
28	Note.pt.	910,448
29	or/21-28	7,986,203
30	20 not 29	2,002,337
31	exp follicular lymphoma/	19,132
32	exp lenalidomide/	24,718
33	exp rituximab/	99,833
34	32 and 33	3,770
35	30 and 31 and 34	146

Fonte: elaboração própria.

Foram combinados os termos “follicular lymphoma” com “lenalidomide” e “rituximab”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar RS (44). Está estratégia de busca objetivou recuperar todos os RS que avaliaram a combinação de lenalidomida + rituximabe em pacientes com LF.

Quadro A 3. Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no PubMed

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
1	Meta-Analysis as Topic/	21,795
2	meta analy\$.tw.	247,451
3	metaanaly\$.tw.	2,475
4	Meta-Analysis/	169,546
5	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	261,804
6	exp Review Literature as Topic/	20,959
7	or/1-6	419,180
8	cochrane.ab.	121,863
9	embase.ab.	138,770
10	(psychlit or psyclit).ab.	917
11	(psychinfo or psycinfo).ab.	53,411
12	(cinahl or cinhal).ab.	41,608
13	science citation index.ab.	3,603
14	bids.ab.	641
15	cancerlit.ab.	637
16	or/8-15	222,644
17	reference list\$.ab.	21,232
18	bibliograph\$.ab.	21,477
19	hand-search\$.ab.	8,219
20	relevant journals.ab.	1,316
21	manual search\$.ab.	5,666
22	or/17-21	52,000
23	selection criteria.ab.	34,752
24	data extraction.ab.	29,676
25	23 or 24	61,844

26	Review/	3,061,754
27	25 and 26	33,152
28	Comment/	983,177
29	Letter/	1,196,918
30	Editorial/	623,572
31	animal/	7,184,729
32	human/	20,826,413
33	31 not (31 and 32)	5,024,201
34	or/28-30,33	7,054,351
35	7 or 16 or 22 or 27	501,260
36	35 not 34	476,710
37	exp Lymphoma, Follicular/	6,745
38	exp Lenalidomide/	3,361
39	exp Rituximab/	17,998
40	38 and 39	226
41	36 and 37 and 40	2

Fonte: elaboração própria.

Foram combinados os termos “follicular lymphoma” com “lenalidomide” e “rituximab”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar RS (44). Está estratégia de busca objetivou recuperar todos os RS que avaliaram a combinação de lenalidomida + rituximabe em pacientes com LF.

Quadro A 4. Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no Embase.

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
1	exp Meta Analysis/	261,109
2	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	318,142
3	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	317,091
4	or/1-3	524,758
5	cancerlit.ab.	738
6	cochrane.ab.	154,414
7	embase.ab.	172,320
8	(psychlit or psychlit).ab.	1,004
9	(psychinfo or psycinfo).ab.	50,764
10	(cinahl or cinhal).ab.	48,530
11	science citation index.ab.	4,143
12	bids.ab.	812
13	or/5-12	265,427
14	reference lists.ab.	22,686
15	bibliograph\$.ab.	27,323
16	hand-search\$.ab.	10,054
17	manual search\$.ab.	6,657
18	relevant journals.ab.	1,553
19	or/14-18	61,575
20	data extraction.ab.	35,978
21	selection criteria.ab.	42,804

22	20 or 21	76,231
23	review.pt.	2,965,344
24	22 and 23	35,708
25	letter.pt.	1,243,303
26	editorial.pt.	740,582
27	animal/	1,591,255
28	human/	24,088,664
29	..nlp 27 not (27 and 28) {Including Related Terms}	113,285
30	or/25-26,29	2,097,110
31	4 or 13 or 19 or 24	619,834
32	31 not 30	604,345
33	exp follicular lymphoma/	19,132
34	exp lenalidomide/	24,718
35	exp rituximab/	99,833
36	34 and 35	3,770
37	32 and 33 and 36	22

Fonte: elaboração própria.

Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o *Rayyan*, onde duplicatas foram identificadas e removidas (45). Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Extração dos dados

Extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; critério diagnóstico; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para braço tratamento como comparador, quando pertinente; cointervenções; desenho do estudo; método de randomização e de sigilo de alocação; equilíbrio das características de baseline; cegamento de participantes; análise por *Intention-to-treat* (ITT); desvios e desequilíbrio de cointervenções; desfechos incompletos; cegamento de avaliador; e reporte seletivo de resultado. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho.

ii) Características dos participantes: para cada grupo de intervenção avaliado serão coletadas informações sobre o número de participantes por alternativa comparada,

sexo; idade média, estado histológico da doença, número de esquemas antilinfoma sistêmicos anteriores, tratamento anterior com rituximabe, regime anterior de quimioterapia contendo rituximabe e tempo desde a última terapia antilinfoma.

iii) Desfechos e resultados: definição e time-point de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos (i.e., sobrevida livre de progressão): média, desvio-padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos (i.e., número de evento adverso, pacientes com evento adverso e pacientes com evento adverso grave): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do reportado), odds ratio (OR), hazard ratio (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p.

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0) (46). Como preconizado pelas ferramentas, a avaliação foi feita no nível do estudo, do desfecho e do resultado, quando pertinente.

Síntese e análise dos dados

Síntese e representação individual dos resultados: As características do estudo, características dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa e a estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e DP ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados. Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores de efeito.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) *Working Group* (47), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (48). Desfechos relevantes para paciente/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação). Apenas desfechos primários do PTC foram avaliados segundo a qualidade da evidência.

APÊNDICE 2 – Resultados da síntese de evidências

Seleção dos estudos

Foram recuperadas 199 publicações nas bases de dados consultadas, restando 168 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 152 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 15 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra, o que pode ser observado na figura abaixo. Nenhuma RS com ou sem meta-análise foi selecionada porque o estudo AUGMENT (24) foi o único estudo reportado e descrito nas RS que avaliaram a população e as intervenções conforme a pergunta PICO estruturada acima. Também não foi encontrado nenhum estudo de mundo real alinhado com a pergunta norteadora deste PTC. Nenhum estudo elegível foi identificado na busca manual. Assim, um ECR foi incluído na análise.

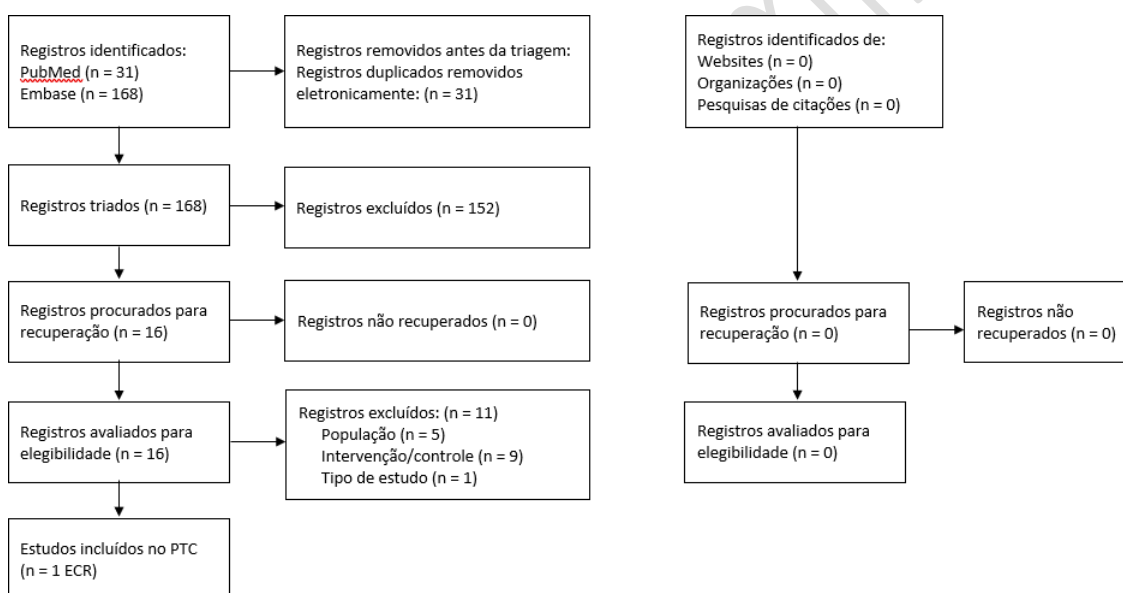


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Foi identificado outro ECR que avaliou lenalidomida em pacientes com LNH indolente recidivante/refratário, incluindo os subtipos LF de graus 1-3b, linfoma folicular transformado (LFT), LZM ou linfoma de células do manto (LCM) que receberam ≥ 1 terapia anterior e apresentaram doença recidivante, refratária ou progressiva documentada, após o último tratamento com terapia sistêmica (MAGNIFY). Todavia, este estudo foi excluído uma vez que todos os pacientes receberam inicialmente 12 ciclos de terapia de indução com lenalidomida oral 20 mg/dia nos dias 1-21 de cada ciclo de 28 dias mais

rituximabe intravenoso 375 mg/m² nos dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo 1 e dia 1 dos ciclos 3, 5, 7, 9 e 11. Após a terapia inicial, pacientes com doença estável, resposta parcial (RP) ou resposta completa (RC) foram então randomizados 1:1 para terapia de manutenção com lenalidomida 10 mg/dia nos dias 1-21 de cada ciclo de 28 dias mais rituximabe 375 mg/m² no dia 1 dos ciclos 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27 e 29 ou rituximabe sozinho por 18 meses (total de 30 ciclos). Assim, este estudo foi excluído uma vez que os resultados referentes à fase de indução não são comparativos (todos os pacientes recebem LR), ao passo que resultados da fase de tratamento de extensão diz respeito a uma população previamente tratada com LR (durante a fase de indução), o que não condiz com a população PICOS e as intervenções atualmente disponíveis no SUS para tratamento do LF.

Este e demais estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados a seguir.

Quadro A 5. Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos

Primeiro autor	Título	Motivo de exclusão
Morschhauser	Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma	População
Falchi	IBCL-460 Subcutaneous Epcoritamab With Rituximab + Lenalidomide (R2) in Patients With Relapsed or Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL): Update from Phase 1/2 Trial.	Intervenção
Sehn	IBCL-123 inMIND: A Phase 3 Study of Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab Versus Placebo Plus Lenalidomide and Rituximab for Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) or Marginal Zone Lymphoma (MZL)	Intervenção
Flowers	Lenalidomide in follicular lymphoma	Tipo de estudo
Zucca	Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy	População
Morschhauser	Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma	População
Martin	A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance)	População
Flowers	Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial	População
Ahmadi	Combined lenalidomide, low-dose dexamethasone, and rituximab achieves durable responses in rituximab-resistant indolent and mantle cell lymphomas	Intervenção
Liu	Efficacy of rituximab combined with lenalidomide in patients with recurrent follicular lymphoma	Intervenção
Cohen	Efficacy outcomes of treatments for double relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL): A systematic literature review	Intervenção
Monga	Systematic literature review of the clinical efficacy and safety of treatments in the relapsed/refractory setting for patients with follicular lymphoma or marginal zone lymphoma	Intervenção
Police	Randomized controlled trials in relapsed/refractory follicular lymphoma: A systematic review and meta-analysis	Intervenção
Police	Treatments for relapsed or refractory follicular lymphoma (RRFL): Results of a systematic literature review (SLR) and meta-analysis	Intervenção

Lansigan	P1156 magnify phase 3b study of lenalidomide + rituximab (r2) followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-hodgkin lymphoma: complete induction phase analysis	Intervenção
----------	---	-------------

Fonte: elaboração própria.

Caracterização dos estudos incluídos

O estudo AUGMENT foi um estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado e multicêntrico para comparar os resultados da terapia lenalidomida + rituximabe (LR) (n = 178) com rituximabe + placebo (R-placebo) (n = 180) em pacientes com linfomas indolentes recidivados ou refratários. Os pacientes foram randomicamente designados (proporção 1:1) para o grupo LR ou R-placebo. A randomização foi estratificada de acordo com a terapia prévia com rituximabe (sim vs. não), tempo desde a última terapia (≤ 2 anos vs. > 2 anos) e histologia (LF vs. linfoma da zona marginal). O tratamento foi continuado por 12 ciclos ou até recaída, progressão da doença, retirada por consentimento ou toxicidade inaceitável. A dosagem de LR incluiu lenalidomida oral 20 mg diariamente (10 mg para depuração de creatinina 30 a 59 mL/min) nos dias 1 a 21 mais rituximabe intravenoso 375 mg/m² dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo 1 e dia 1 de ciclos 2 a 5 a cada 28 dias. R-Placebo foi administrado de forma semelhante. O desfecho primário foi SLP. As respostas ao tratamento e os dados de acompanhamento foram avaliados por meio de tomografia computadorizada ou ressonância magnética e revisada por pesquisadores independentes; imagem PET (tomografia por emissão de pósitrons) não foi usada. Os resultados iniciais foram publicados em 2019 após um acompanhamento médio de 28,3 meses (24).

Os pacientes inscritos no estudo AUGMENT tinham idade ≥ 18 anos com LF histologicamente confirmado (grau 1-3a) ou LZM. Todos os pacientes tinham doença bidimensionalmente mensurável com um status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de ≤ 2 . Eles haviam recebido tratamento anterior com ≥ 1 quimioterapia sistêmica prévia, imunoterapia ou quimioimunoterapia e ≥ 2 doses anteriores de rituximabe, e tiveram recaída, doença refratária ou progressiva documentada, após terapia sistêmica prévia. Os pacientes refratários ao rituximabe (onde refratário é definido como ausência de resposta ou doença progressiva < 6 meses após a última dose de rituximabe) e pacientes com LF grau 3b não foram incluídos. No início do estudo, 81% dos pacientes tinham LF e 19% tinham LZM. A idade média dos pacientes foi de 63 anos. A maioria dos pacientes apresentava doença em estágio III ou IV (73%) e havia recebido quimioterapia prévia contendo rituximabe (72%). No geral, 51% dos pacientes preencheram os critérios *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires* (GELF) para alta carga tumoral e 49% dos pacientes eram refratários ou progrediram dentro de dois anos após o último tratamento anti-linfoma (24).

Quadro A 6. Caracterização do ensaio clínico randomizado selecionado pela busca estruturada.

Estudo	Características gerais da população	País ou N. de centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas	Financiamento
Leonard 2019 – AUGMENT (NCT01938001)	Pacientes com idade ≥ 18 anos LF histologicamente confirmado (grau 1-3a) ou LZM. Pacientes haviam recebido tratamento anterior com ≥ 1 quimioterapia sistêmica prévia, imunoterapia ou quimioimunoterapia e ≥ 2 doses anteriores de rituximabe, e tiveram recaída, doença refratária ou progressiva documentada, após terapia sistêmica prévia.	Brasil, Reino Unido, EUA e outros 14 países	2014-2017	28.3 meses	LEN: 20mg/dia D1-21 por 12 ciclos RTX: 375mg/m ² , D1,8,15,22 no ciclo 1, D1 dos ciclos 2-5 em ambos os braços	Celgene

D1: dia 1, LEN: lenalidomida, LF: linfoma folicular, LR: lenalidomida + rituximabe, LZM: linfoma de zona marginal, RTX: rituximabe.

Fonte: elaboração própria.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Ensaio clínico randomizado

Para desfechos de eficácia e segurança, as avaliações resultaram em baixo risco de viés em todos os domínios avaliados pela ferramenta Rob 2.0.

APÊNDICE 3 – Resultados complementares da síntese de evidências

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Na análise final, o acompanhamento médio foi de 28,3 meses e foram observados 185 eventos no total (progressão ou morte) antes da censura. O desfecho primário de SLP avaliado pelo Comitê de Revisão Independente (CRI) foi significativamente superior no LR (HR: 0,46; IC95%: 0,34 a 0,62; P: <0,0001). A SLP mediana avaliada pelo CRI foi de 39,4 meses (IC95%: 22,9 meses - não alcançada) com LR versus 14,1 meses (IC95%: 11,4 a 16,7 meses) com R-placebo. A SLP avaliada pelo investigador também mostrou superioridade com LR versus R-placebo (HR: 0,51; IC95%: 0,38 a 0,69; P: <0,0001). Conforme avaliado pelo investigador, a SLP mediana foi de 25,3 meses (IC95%: 21,2 meses - não alcançado) com LR versus 14,3 meses (IC95%: 12,4 a 17,7 meses) no grupo R-placebo. A probabilidade de SLP em 2 anos também favoreceu a LR.

Relatório preliminar

Tabela A 1. Resultados de eficácia (população ITT).

SLP mediana, meses (IC 95%)				
Avaliado pelo CRI	39,4 (22,9 – NA)	14,1 (11,4 – 16,7)	0,46 (0,34 – 0,62)	< 0,0001
Avaliado pelo investigador	25,3 (21,2 – NA)	14,3 (12,4 – 17,7)	0,51 (0,38 – 0,69)	< 0,0001
Probabilidade SLP em 2 anos, % (IC 95%)				
Avaliado pelo CRI	58 (49 – 65)	36 (29 – 44)		
Avaliado pelo investigador	53 (45 – 61)	34 (27 – 41)		
Melhor resposta, avaliada pelo CRI				
TRG, N (% [IC 95%])	138 (78 [71 – 83])	96 (53 [46 – 61])		< 0,0001
RC, N (% [IC 95%])	60 (34 [27 – 41])	33 (18 [13 – 25])		0.0010
RP, N (%)	78 (44)	63 (35)		
DE, N (%)	20 (11)	55 (35)		
Morte, N (%)	7 (4)	23 (13)		
Não realizado/ausente, N (%)	13 (7)	6 (3)		
Melhor resposta, avaliada pelo investigador				
TRG, N (% [IC 95%])	141 (79 [73 – 85])	107 (59 [52 – 67])		< 0.0001
RC, N (% [IC 95%])	57 (32 [25 – 39])	37 (21 [15 – 27])		0.0119
RP, N (%)	84 (47)	70 (39)		
DE, N (%)	22 (12)	56 (31)		
Morte, N (%)	6 (3)	15 (8)		
Não realizado/ausente, N (%)	9 (5)	2 (1)		
DR mediana avaliada pelo CRI, meses (IC 95%)	36,6 (22,9 – NA)	21,7 (12,8 – 27,6)	0,53 (0,36 – 0,79)	0.0015
SLE mediana avaliada pelo CRI, meses (IC 95%)	27,6 (22,1 – NA)	13,9 (11,4 – 16,7)	0,51 (0,38 – 0,67)	< 0,0001
Mediana do TPTAL, meses (IC 95%)	NA (NA – NA)	32,2 (23,2 – NA)	0,54 (0,38 – 0,78)	0,0007
Mediana do TPTQAL, meses (IC 95%)	NA (NA – NA)	NA (NA – NA)	0,52 (0,32 – 0,82)	0,0017
SLP mediana do próximo tratamento antilinfoma, meses (IC 95%)	NA (NA – NA)	NA (NA – NA)	0,52 (0,32 – 0,82)	0,0046
SG mediana, meses (IC 95%)	NA (NA – NA)	NA (NA – NA)	0,61 (0,33 – 1,13)	
Probabilidade de SG em 2 anos, % (95% CI)	93 (87 – 96)	87 (81 – 92)		
Transformação histológica, n (%)	2 (1)	10 (6)		

CRI: Comitê de Revisão Independente, DE: doença estável, DR: duração da resposta, HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confiança, LR: lenalidomida + rituximabe, NA: não alcançado, N: número, R: rituximabe, RC: resposta completa, RP: resposta parcial, SG: sobrevida global, SLE: sobrevida livre de eventos, SLP: sobrevida livre de progressão, TPTAL: tempo até o próximo tratamento anti-lymfoma, TPTQAL: tempo para o próximo tratamento quimioterápico anti-lymfoma, TRG: taxa de resposta geral

Fonte: adaptado de Leonard et al. 2019 (24).

Análises post hoc de subgrupo para SLP com base no uso prévio de rituximabe mais bendamustina ou mais ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona mostraram resultados consistentes com os da população geral.

Quadro A 7. Análises post hoc para sobrevida livre de progressão com base no tratamento anterior - avaliado pelo comitê de revisão independente.

Grupo	LR, SLP (meses), Mediana (IC 95%)	R-placebo, SLP (meses), Mediana (IC 95%)	HR (IC 95%)
População total - ITT	(n = 178), 39,4 (22,9 – NA)	(n = 180), 14,1 (11,4 – 16,7)	0,46 (0,34 – 0,62)
Tratamento prévio com R + bendamustina	(n = 19), NA (20,2 – NA)	(n = 14), 11,1 (3,0 – 30,6)	0,23 (0,06 – 0,85)
Tratamento prévio com R + CHOP	(n = 66), 39,4 (22,1 – NA)	(n = 69), 13,9 (8,7 – 28,0)	0,50 (0,30 – 0,82)

CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona, HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confiança, ITT: intenção de tratar, LR: lenalidomida + rituximabe, NA: não alcançado, R: rituximabe, SLP: sobrevida livre de progressão. Fonte: adaptado de Leonard et al. 2019 (24).

Sobrevida global (SG)

Os resultados de SG estão imaturos (não foram alcançados), com HR de 0,61 (IC95%: 0,33 a 1,13). Numericamente foram observadas menos mortes em pacientes tratados com LR versus R-placebo (15 versus 26), embora o estudo não tenha poder para detectar diferenças de SG. A sobrevida estimada em 2 anos no grupo LR foi de 93% (IC95%: 87% a 96%) versus 87% (IC95%: 81% a 92%) no grupo R-placebo.

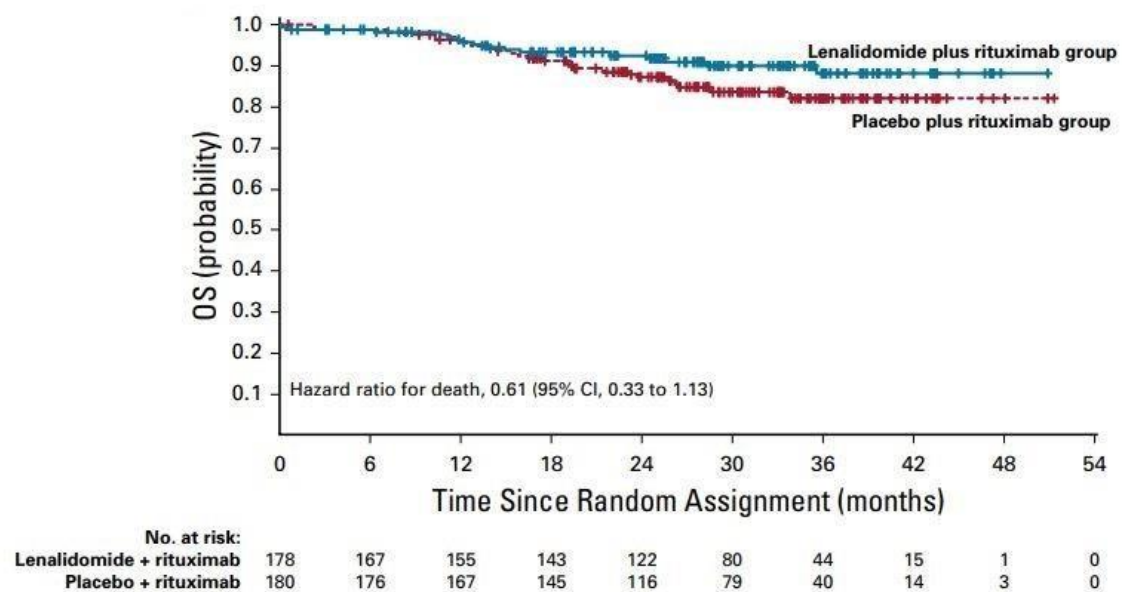


Figura A 2. Sobrevida global (OS, SG) conforme avaliado pelo comitê de revisão independente na população com intenção de tratar (ITT).

Fonte: extraído de Leonard et al. 2019 (24).

Sobrevida global (SG) nos subgrupos linfoma folicular (LF) e linfoma de zona marginal (LZM)

A sobrevivência para os subgrupos LF e LZM é mostrada nas figuras abaixo. Em pacientes com LF, os resultados de SG favoreceram a LR (HR: 0,45; IC95%: 0,22 a 0,92; P = 0,02; Tabela 7), com 11 mortes no grupo LR versus 24 com R-placebo. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos em pacientes com LZM (HR: 2,89; IC95%: 0,56 a 14,92), mas com poucos eventos - cinco no grupo LR versus dois no grupo R-placebo. A probabilidade de sobrevida estimada em 2 anos entre os pacientes com LF foi de 95% (IC95%: 90% a 98%) com LR e 86% (IC95%: 79% a 91%) com R-placebo. A sobrevida estimada em 2 anos entre os pacientes com LZM foi de 82% (IC95%: 61% a 92%) com LR e 94% (IC95%: 77% a 98%) com R-placebo. A transformação histológica ocorreu em dois pacientes (incidência por 100 pessoas/ano: 0,5%) no grupo tratado com LR e 10 pacientes (incidência por 100 pessoas/ano: 2,5%) no grupo R-placebo. Após a transformação, um paciente no grupo LR e seis no grupo R-placebo morreram.

Tabela A 2. Eficácia em pacientes com linfoma folicular.

Variável	LR, n = 147	R-Placebo, n = 148	HR (IC 95%)	P
Melhor resposta, avaliada pelo CRI				
TRG, N (% [IC 95%])	118 (80 [73 – 86])	82 (55 [47 – 64])		< 0,0001
RC, N (% [IC 95%])	51 (35 [27 – 43])	29 (20 [14 – 27])		0,0040
RP, N (%)	67 (46)	53 (36)		
DE, N (%)	14 (10)	44 (30)		
PD/Morte, N (%)	7 (5)	19 (13)		
Não realizado/ausente, N (%)	8 (5)	3 (2)		
SLP mediana avaliada pelo CRI, meses (IC 95%)	39,4 (23,1 – NA)	13,9 (11,2 – 16,0)	0,40 (0,29 – 0,56)	< 0,0001
SLP mediana avaliada pelo investigador, meses (IC 95%)	27,8 (22,1 – NA)	13,9 (11,4 – 16,8)	0,46 (0,34 – 0,63)	< 0,0001
SLE mediana avaliada pelo CRI, meses (IC 95%)	39,4 (22,1 – NA)	13,8 (11,0 – 16,0)	0,42 (0,31 – 0,58)	< 0,0001
DR mediana avaliada pelo CRI, meses (IC 95%)	36,6 (24,9 – NA)	15,5 (11,2 – 25,0)	0,44 (0,29 – 0,68)	0,001
Mediana do TPTAL, meses (IC 95%)	NA (NA – NA)	28,2 (20,8 – NA)	0,43 (0,29 – 0,65)	< 0,0001
Probabilidade de SG em 2 anos, % (95% CI)	95 (90 – 98)	86 (79 – 91)	0,45 (0,22 – 0,92)	0,02
Morte, n (%)	11 (7)	24 (16)		

CRI: Comitê de Revisão Independente, DE: doença estável, DR: duração da resposta, HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confiança, LR: lenalidomida + rituximabe, NA: não alcançado, N: número, R: rituximabe, RC: resposta completa, RP: resposta parcial, SG: sobrevida global, SLE: sobrevida livre de eventos, SLP: sobrevida livre de progressão, TPTAL: tempo até o próximo tratamento anti-linfoma

Fonte: adaptado de Leonard et al. 2019 (24).

Tabela A 3. Eficácia em pacientes com linfoma de zona marginal.

Variável	LR, n = 31	R-Placebo, n = 32	HR (IC 95%)	P
Melhor resposta, avaliada pelo CRI				
TRG, N (% [IC 95%])	20 (65 [45 – 81])	14 (44 [26 – 62])		0,1313
RC, N (% [IC 95%])	9 (29 [14 – 48])	4 (13 [4 – 29])		0,1289
RP, N (%)	11 (35)	10 (31)		
DE, N (%)	6 (19)	11 (34)		
PD/Morte, N (%)	0	4 (13)		
Não realizado/ausente, N (%)	5 (16)	3 (2)		
SLP mediana avaliada pelo CRI, meses (IC 95%)	20,2 (16,0 – NA)	25,2 (11,1 – NA)	1,00 (0,47 – 2,13)	0,9984
SLP mediana avaliada pelo investigador, meses (IC 95%)	19,2 (13,9 – 30,4)	22,1 (8,7 – NA)	1,04 (0,54 – 2,01)	0,8918
SLE mediana avaliada pelo CRI, meses (IC 95%)	20,2 (14,5 – NA)	25,1 (9,2 – NA)	1,18 (0,60 – 2,29)	0,6324
DR mediana avaliada pelo CRI, meses (IC 95%)	17,4 (13,2 – NA)	NA (8,4 – NA)	1,81 (0,56 – 5,84)	0,3111
Mediana do TPTAL, meses (IC 95%)	25,8 (17,7 – NA)	NA (21,6 – NA)	1,58 (0,68 – 3,67)	0,3057
Probabilidade de SG em 2 anos, % (95% CI)	82 (61 – 92)	94 (77 – 98)	2,89 (0,56 – 14,92)	

Morte, n (%)	5 (16)	2 (6)		
--------------	--------	-------	--	--

CRI: Comitê de Revisão Independente, DE: doença estável, DR: duração da resposta, HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confiança, LR: lenalidomida + rituximabe, NA: não alcançado, N: número, R: rituximabe, RC: resposta completa, RP: resposta parcial, SG: sobrevida global, SLE: sobrevida livre de eventos, SLP: sobrevida livre de progressão, TPTAL: tempo até o próximo tratamento anti-linfoma.

Fonte: adaptado de Leonard et al. 2019 (24).

Desfechos exploratórios

Outros desfechos secundários e exploratórios de tempo até o evento avaliados pelo CRI também mostraram resultados superiores no grupo tratado com LR - duração da resposta, sobrevida livre de eventos, tempo para o próximo tratamento anti-linfoma, tempo para o próximo tratamento de quimioterapia e SLP no próximo tratamento anti-linfoma.

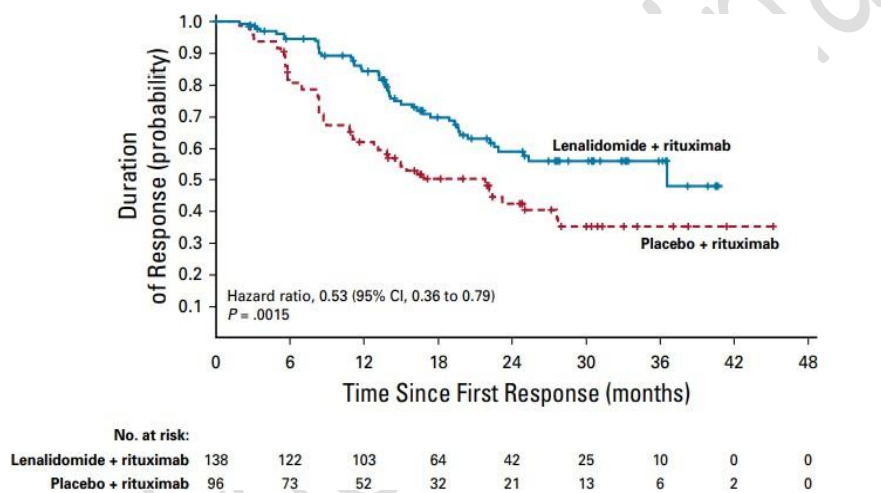


Figura A 3. Duração da resposta na população, avaliada pelo comitê de revisão independente de acordo com a intenção de tratar (ITT). Fonte: extraído de Leonard et al. 2019 (24).

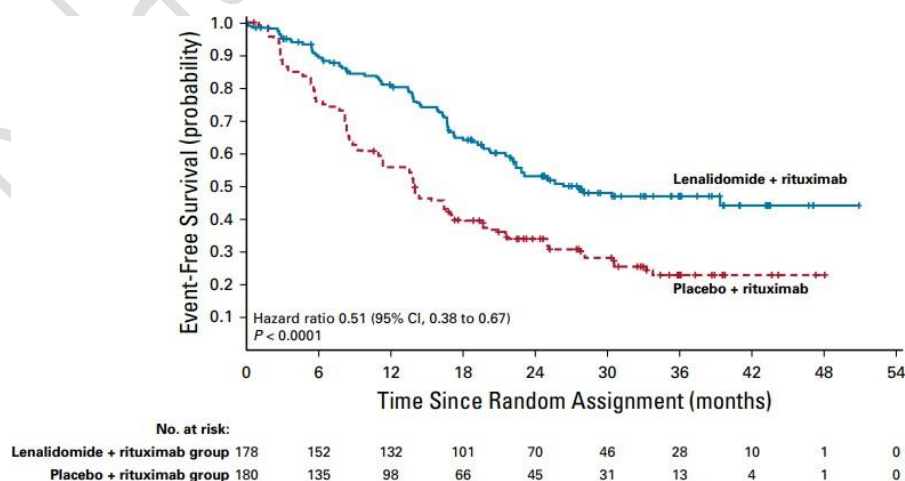


Figura A 4. Sobrevida livre de eventos na população, avaliada pelo comitê de revisão independente de acordo com a intenção de tratar (ITT). Fonte: extraído de Leonard et al. 2019 (24).

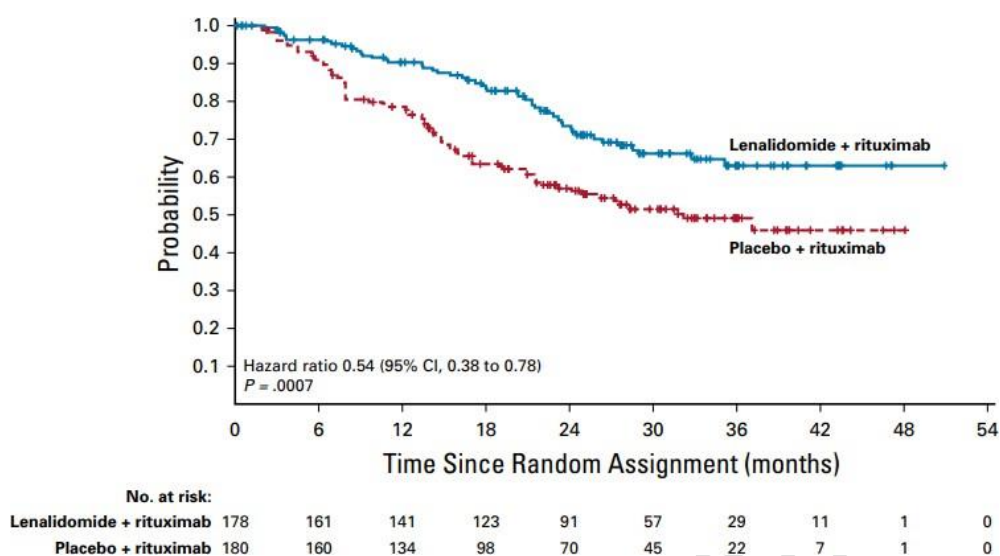


Figura A 5. Tempo até o próximo tratamento anti-lyfoma na população de acordo com a intenção de tratar (ITT). Fonte: extraído de Leonard et al. 2019 (24).

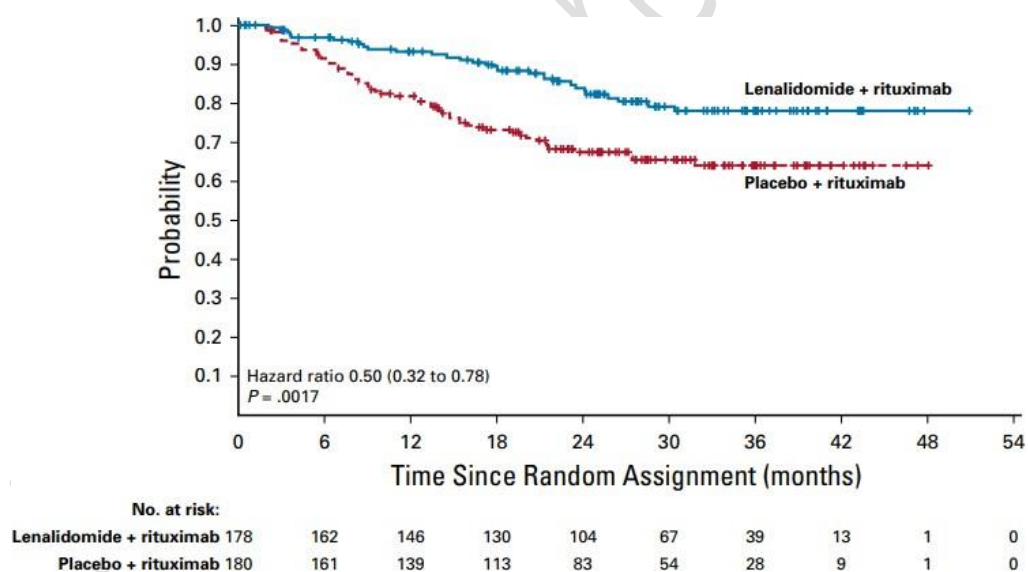
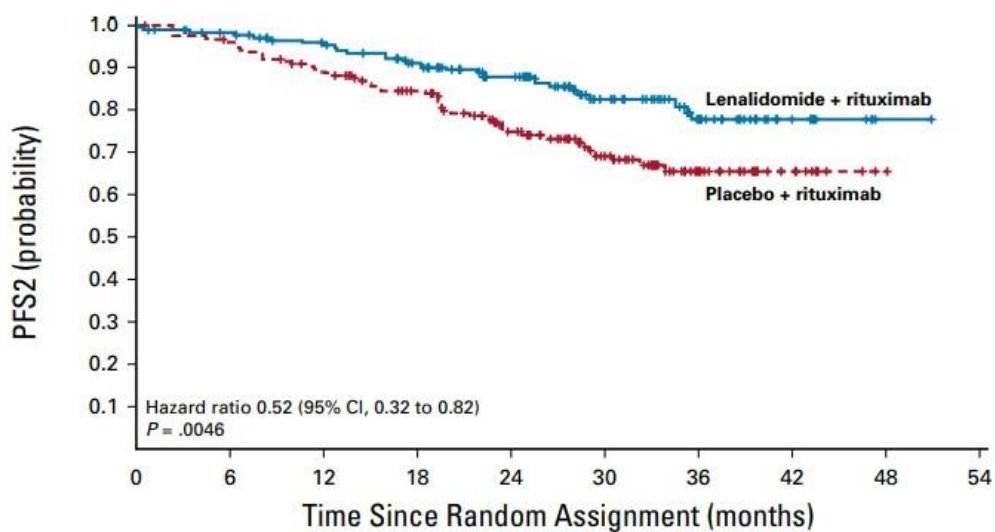


Figura A 6. Tempo até a próxima quimioterapia anti-lyfoma na população de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Fonte: extraído de Leonard et al. 2019 (24).



No. at risk:											
Lenalidomide + rituximab	178	166	154	139	116	77	41	13	1	0	
Placebo + rituximab	180	171	155	135	99	66	32	12	1	0	

Figura A 7. Sobrevida livre de progressão com o próximo tratamento anti-linfoma (PFS2) na população de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Fonte: extraído de Leonard et al. 2019 (24).

Análise de subgrupo

A melhora da SLP em todos os subgrupos pré-especificados foi consistente com a observada na população geral, exceto no subgrupo LZM (Figura 18). Neste subgrupo (n = 63), a SLP não foi significativamente diferente entre os dois grupos, com um HR não estratificado de 1,00 (IC95%: 0,47 a 2,13), e os amplos intervalos de confiança implicam que os dados não são informativos.

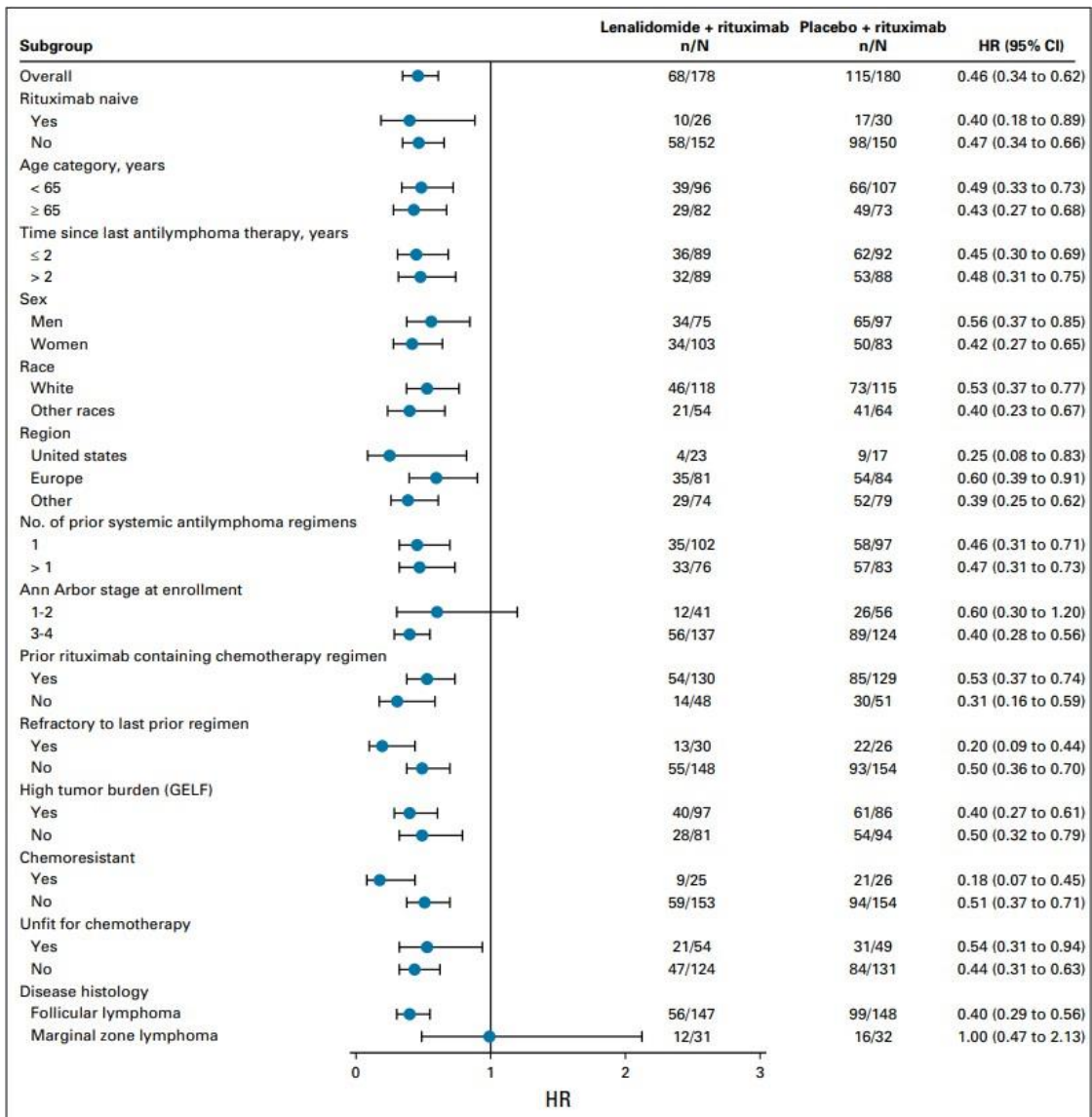


Figura A 8. Forest plot: análises de subgrupos de sobrevivência livre de progressão

Fonte: extraído de Leonard et al. 2019 (24).

Segurança

A análise de segurança incluiu 176 pacientes que receberam LR e 180 pacientes que receberam R-placebo. Destes, 174 pacientes que receberam LR (99%) e 173 que receberam R-placebo (96%) tiveram eventos adversos de qualquer grau dentro de 28 dias após a última dose. Os eventos adversos de qualquer grau que ocorreram com mais frequência (≥ 10% de diferença) com LR versus R-placebo incluíram neutropenia (58% vs. 22%), diarreia (31% vs. 23%), constipação (26% vs. 14%), leucopenia (20% vs. 9%), anemia (16% vs. 4%), trombocitopenia (15% vs. 4%) e exacerbação do tumor (11% vs. 1%), respectivamente.

Dentre os eventos adversos graves, pneumonia foi o mais comum, ocorrendo em cinco pacientes (3%) em cada grupo. Trombose venosa profunda ocorreu em três pacientes (2%) do grupo LR e um paciente (1%) do grupo R-placebo; apenas uma incidência (grupo LR) foi um evento adverso grave. Segundos cânceres primários foram relatados em seis pacientes (3%) no grupo LR e 10 pacientes (6%) com R-placebo. Dois pacientes morreram de segundo câncer primário (ambos o braço R-placebo)

Os eventos adversos mais comuns estão descritos a seguir.

Tabela A 4. Eventos adversos emergentes do tratamento na população ($\geq 10\%$ dos pacientes)

Eventos adverso	Lenalidomida + rituximabe (n = 176)		Rituximabe + placebo (n = 180)	
	Todos os graus, n (%)	Grau 3 ou 4, n (%)	Todos os graus, n (%)	Grau 3 ou 4, n (%)
Neutropenia*	102 (58)	88 (50)	40 (22)	23 (13)
Diarreia	55 (31)	5 (3)	41 (23)	0
Constipação	46 (26)	0	25 (14)	0
Tosse	40 (23)	1 (1)	31 (17)	0
Fadiga	38 (22)	2 (1)	33 (18)	1 (1)
Febre	37 (21)	1 (1)	27 (15)	3 (2)
Leucopenia	36 (20)	12 (7)	17 (9)	3 (2)
Infecção do trato respiratório superior	32 (18)	2 (1)	23 (13)	4 (2)
Anemia	28 (16)	8 (5)	8 (4)	1 (1)
Dor de cabeça	26 (15)	1 (1)	17 (9)	0
Reação relacionada à infusão	26 (15)	4 (2)	24 (13)	0
Trombocitopenia	26 (15)	4 (2)	8 (4)	2 (1)
Astenia	24 (14)	2 (1)	19 (11)	1 (1)
Diminuição do apetite	23 (13)	2 (1)	11 (6)	0
Espasmos musculares	23 (13)	1 (1)	9 (5)	1 (1)
Edema periférico	23 (13)	0	16 (9)	0
Dor abdominal	22 (13)	2 (1)	16 (9)	0
Prurido	21 (12)	2 (1)	7 (4)	0
Dispneia	19 (11)	2 (1)	8 (4)	1 (1)
Irritação na pele	19 (11)	2 (1)	7 (4)	1 (1)
Erupção tumoral	19 (11)	1 (1)	1 (1)	0
Alanina aminotransferase aumentada	18 (10)	3 (2)	15 (8)	1 (1)
Influenza (Gripe)	17 (10)	1 (1)	8 (4)	0
Vômito	17 (10)	0	13 (7)	0
Dor nas costas	14 (8)	0	18 (10)	0
Nasofaringite	13 (7)	0	18 (10)	0

* Neutropenia febril ocorreu em cinco pacientes (3%) e um paciente (1%) nos grupos lenalidomida mais e placebo mais, respectivamente; todas as ocorrências foram de grau 3 ou 4

Fonte: extraído de Leonard et al. 2019 (24).

APÊNDICE 4 – Curvas de SLP e SG e critérios de AIC

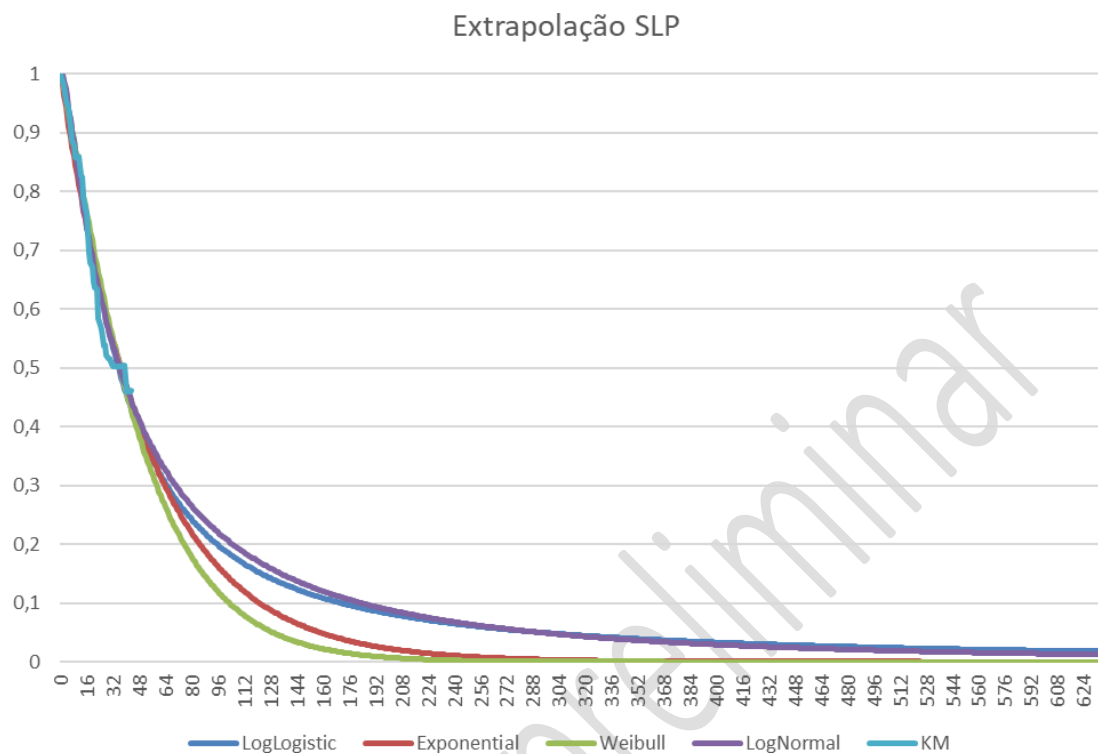


Figura A 9. SLP empírico e extrapolação dos dados.

Fonte: elaboração própria.

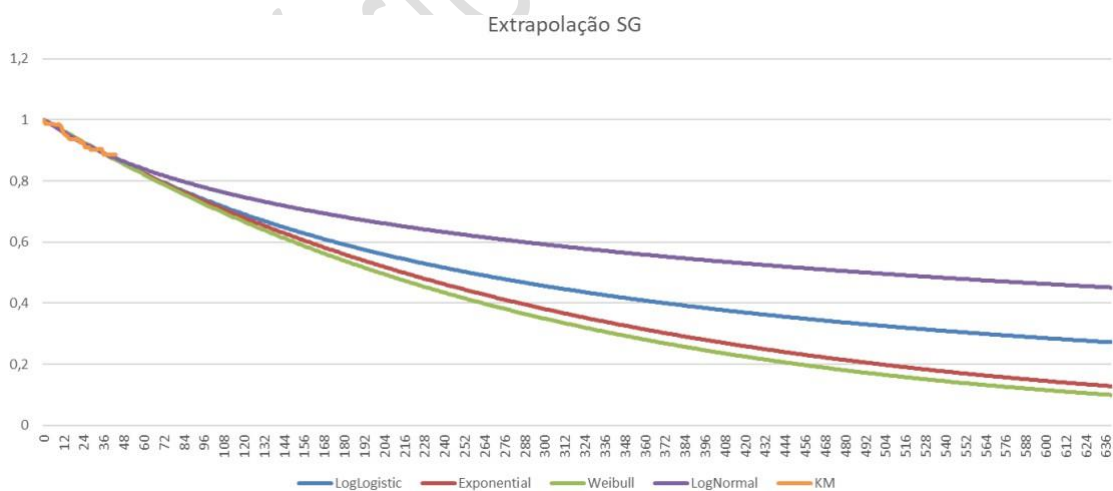


Figura A 10. SG empírico e extrapolação dos dados.

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 8. AIC estimada de LR SLP, com base em AUGMENT.

Modelo	AIC	Classificação AIC
LogLogistic	950,68	2
Exponential	955,16	4
Weibull	955,1	3
LogNormal	950,34	1

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 9. AIC estimada de LR SG, com base em AUGMENT.

Modelo	AIC	Classificação AIC
LogLogistic	273,56	3
Exponential	271,56	1
Weibull	273,53	2
LogNormal	274,08	4

Fonte: elaboração própria.

Relatório preliminar

APÊNDICE 5 – Custos aplicados nas análises econômicas

Quadro A 10. Custos da doença pré progressão

Monitoramento - mensal pré progressão	Código	% uso	Custo unitário	Quantidade por ciclo	Custo por ciclo	Fonte
CONSULTA MEDICA EM ATENCAO ESPECIALIZADA	0301010072	100%	R\$ 10,00	0,50	R\$ 5,00	SIGTAP
CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENCAO ESPECIALIZADA (EXCETO MEDICO)	0301010048	100%	R\$ 6,30	0,17	R\$ 1,05	SIGTAP
ATENDIMENTO FISIOTERAPEUTICO EM PACIENTE NO PRE E POS CIRURGIA ONCOLOGICA	0302020039	0%	R\$ 6,35	1,67	R\$ 0,00	SIGTAP
ATENDIMENTO FISIOTERAPEUTICO EM PACIENTE ONCOLOGICO CLINICO	0302020020	100%	R\$ 4,67	1,67	R\$ 7,78	SIGTAP
HEMOGRAMA COMPLETO	0202020380	100%	R\$ 4,11	0,50	R\$ 2,06	SIGTAP
DOSAGEM DE CREATININA	0202010317	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DOSAGEM DE UREIA	0202010694	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)	0202010643	100%	R\$ 2,01	0,50	R\$ 1,01	SIGTAP
DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)	0202010651	100%	R\$ 2,01	0,50	R\$ 1,01	SIGTAP
DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES	0202010201	100%	R\$ 2,01	0,50	R\$ 1,01	SIGTAP
DOSAGEM DE DESIDROGENASE LATICA	0202010368	100%	R\$ 3,68	0,50	R\$ 1,84	SIGTAP
DOSAGEM DE GLICOSE	0202010473	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DOSAGEM DE POTASSIO	0202010600	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DOSAGEM DE SODIO	0202010635	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DETERMINACAO DE VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTACAO (VHS)	0202020150	100%	R\$ 2,73	0,50	R\$ 1,37	SIGTAP
CONTAGEM DE PLAQUETAS	0202020029	100%	R\$ 2,73	0,50	R\$ 1,37	SIGTAP
DOSAGEM DE CALCIO IONIZAVEL	0202010228	100%	R\$ 3,51	0,50	R\$ 1,76	SIGTAP
DOSAGEM DE BETA-2-MICROGLOBULINA	0202030113	100%	R\$ 13,55	0,50	R\$ 6,78	SIGTAP
DOSAGEM DE ACIDO URICO	0202010120	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)	0202010465	100%	R\$ 3,51	0,50	R\$ 1,76	SIGTAP
DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA	0202010422	100%	R\$ 2,01	0,50	R\$ 1,01	SIGTAP
TOMOGRAFIA POR EMISSAO DE POSITRONS (PET-CT)	0206010095	100%	R\$ 2.107,22	0,17	R\$ 351,20	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	0206020031	100%	R\$ 136,41	0,17	R\$ 22,74	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR	0206030010	100%	R\$ 138,63	0,17	R\$ 23,11	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PELVE / BACIA / ABDOMEN INFERIOR	0206030037	100%	R\$ 138,63	0,17	R\$ 23,11	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO PESCOCO	0206010052	100%	R\$ 86,75	0,17	R\$ 14,46	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO	0206010079	100%	R\$ 97,44	0,17	R\$ 16,24	SIGTAP
ULTRASSONOGRAMA DE ABDOMEN TOTAL	0205020046	100%	R\$ 37,95	0,17	R\$ 6,33	SIGTAP

ULTRASSONOGRRAFIA DOPPLER COLORIDO DE VASOS	0205010040	100%	R\$ 39,60	0,17	R\$ 6,60	SIGTAP
TRATAMENTO CLINICO DE PACIENTE ONCOLOGICO	0304100021	0%	R\$ 1.447,02	1,00	R\$ 0,00	Tabwin-AIH ^a
TRATAMENTO DE PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS POR ENFERMIDADES ONCOLOGICAS	0303130067	0%	R\$ 1.432,35	1,00	R\$ 0,00	Tabwin-AIH ^a
QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 2ª LINHA	03.04.03.024-4	0%	R\$ 1.080,00	1,00	R\$ 0,00	SIGTAP
INTERNACAO P/ QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIAS AGUDAS / CRONICAS AGUDIZADAS	0304080039	0%	R\$ 3.894,42	1,00	R\$ 0,00	Tabwin-AIH ^a
INTERNACAO P/ QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRACAO CONTINUA	0304080020	0%	R\$ 1.609,29	1,00	R\$ 0,00	Tabwin-AIH ^a
IMPLANTACAO DE CATETER DE LONGA PERMANENCIA SEMI OU TOTALMENTE IMPLANTAVEL (PROCEDIMENTO PRINCIPAL)	0406020078	0%	R\$ 660,94	1,00	R\$ 0,00	Tabwin-AIH ^a
DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA MEDICA	0301060088	50%	R\$ 139,63	0,08	R\$ 5,82	Tabwin-AIH ^a
DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA CIRURGICA	0301060070	50%	R\$ 116,07	0,08	R\$ 4,84	Tabwin-AIH ^a
TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO -	0505010089	0%	R\$ 23.757,61	0,08	R\$ 0,00	Tabwin-AIH ^a
INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS (HOSPITAL DIA)	0506020029	0%	R\$ 213,39	0,08	R\$ 0,00	Tabwin-AIH ^a
TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE DE ORGAOS / CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS	0506020045	0%	R\$ 1.594,43	0,08	R\$ 0,00	Tabwin-AIH ^a
Custo total por ciclo (mensal)					R\$ 514,74	

^a Custos médios por internação obtidos através de busca pelo Tabwin por AIH's entre os anos de 2019 a 2023 para o CID 0.85

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 11. Custos da doença pós progressão

Monitoramento - mensal pós progressão	Código	% uso	Custo unitário	Quantidade por ciclo	Custo por ciclo	Fonte
CONSULTA MEDICA EM ATENCAO ESPECIALIZADA	0301010072	100%	R\$ 10,00	0,50	R\$ 5,00	SIGTAP
CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENCAO ESPECIALIZADA (EXCETO MEDICO)	0301010048	100%	R\$ 6,30	0,17	R\$ 1,05	SIGTAP
ATENDIMENTO FISIOTERAPEUTICO EM PACIENTE NO PRE E POS CIRURGIA ONCOLOGICA	0302020039	0%	R\$ 6,35	1,67	R\$ 0,00	SIGTAP
ATENDIMENTO FISIOTERAPEUTICO EM PACIENTE ONCOLOGICO CLINICO	0302020020	100%	R\$ 4,67	1,67	R\$ 7,78	SIGTAP
HEMOGRAMA COMPLETO	0202020380	100%	R\$ 4,11	0,50	R\$ 2,06	SIGTAP
DOSAGEM DE CREATININA	0202010317	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DOSAGEM DE UREIA	0202010694	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)	0202010643	100%	R\$ 2,01	0,50	R\$ 1,01	SIGTAP
DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)	0202010651	100%	R\$ 2,01	0,50	R\$ 1,01	SIGTAP
DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES	0202010201	100%	R\$ 2,01	0,50	R\$ 1,01	SIGTAP
DOSAGEM DE DESIDROGENASE LATICA	0202010368	100%	R\$ 3,68	0,50	R\$ 1,84	SIGTAP
DOSAGEM DE GLICOSE	0202010473	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP

DOSAGEM DE POTASSIO	0202010600	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DOSAGEM DE SODIO	0202010635	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DETERMINACAO DE VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTACAO (VHS)	0202020150	100%	R\$ 2,73	0,50	R\$ 1,37	SIGTAP
CONTAGEM DE PLAQUETAS	0202020029	100%	R\$ 2,73	0,50	R\$ 1,37	SIGTAP
DOSAGEM DE CALCIO IONIZAVEL	0202010228	100%	R\$ 3,51	0,50	R\$ 1,76	SIGTAP
DOSAGEM DE BETA-2-MICROGLOBULINA	0202030113	100%	R\$ 13,55	0,50	R\$ 6,78	SIGTAP
DOSAGEM DE ACIDO URICO	0202010120	100%	R\$ 1,85	0,50	R\$ 0,93	SIGTAP
DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)	0202010465	100%	R\$ 3,51	0,50	R\$ 1,76	SIGTAP
DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA	0202010422	100%	R\$ 2,01	0,50	R\$ 1,01	SIGTAP
TOMOGRFIA POR EMISSAO DE POSITRONS (PET-CT)	0206010095	100%	R\$ 2.107,22	0,17	R\$ 351,20	SIGTAP
TOMOGRFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	0206020031	100%	R\$ 136,41	0,17	R\$ 22,74	SIGTAP
TOMOGRFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR	0206030010	100%	R\$ 138,63	0,17	R\$ 23,11	SIGTAP
TOMOGRFIA COMPUTADORIZADA DE Pelve / BACIA / ABDOMEN INFERIOR	0206030037	100%	R\$ 138,63	0,17	R\$ 23,11	SIGTAP
TOMOGRFIA COMPUTADORIZADA DO PESCOCO	0206010052	100%	R\$ 86,75	0,17	R\$ 14,46	SIGTAP
TOMOGRFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO	0206010079	100%	R\$ 97,44	0,17	R\$ 16,24	SIGTAP
ULTRASSONOGRFIA DE ABDOMEN TOTAL	0205020046	100%	R\$ 37,95	0,17	R\$ 6,33	SIGTAP
ULTRASSONOGRFIA DOPPLER COLORIDO DE VASOS	0205010040	100%	R\$ 39,60	0,17	R\$ 6,60	SIGTAP
TRATAMENTO CLINICO DE PACIENTE ONCOLOGICO	0304100021	10%	R\$ 1.447,02	1,00	R\$ 144,70	Tabwin-AIH ^a
TRATAMENTO DE PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS POR ENFERMIDADES ONCOLOGICAS	0303130067	5%	R\$ 1.432,35	1,00	R\$ 71,62	Tabwin-AIH ^a
QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 2ª LINHA	03.04.03.024-4	80%	R\$ 1.080,00	1,00	R\$ 864,00	SIGTAP
INTERNACAO P/ QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIAS AGUDAS / CRONICAS AGUDIZADAS	0304080039	10%	R\$ 3.894,42	1,00	R\$ 389,44	Tabwin-AIH ^a
INTERNACAO P/ QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRACAO CONTINUA	0304080020	10%	R\$ 1.609,29	1,00	R\$ 160,93	Tabwin-AIH ^a
IMPLANTACAO DE CATETER DE LONGA PERMANENCIA SEMI OU TOTALMENTE IMPLANTAVEL (PROCEDIMENTO PRINCIPAL)	0406020078	20%	R\$ 660,94	1,00	R\$ 132,19	Tabwin-AIH ^a
DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA MEDICA	0301060088	50%	R\$ 139,63	0,08	R\$ 11,64	Tabwin-AIH ^a
DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA CIRURGICA	0301060070	50%	R\$ 116,07	0,08	R\$ 9,67	Tabwin-AIH ^a
TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO -	0505010089	5%	R\$ 23.757,61	0,08	R\$ 98,99	Tabwin-AIH ^a
INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS (HOSPITAL DIA)	0506020029	3%	R\$ 213,39	0,08	R\$ 0,44	Tabwin-AIH ^a
TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE DE ORGAOS / CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS	0506020045	2%	R\$ 1.594,43	0,08	R\$ 2,21	Tabwin-AIH ^a
Custo total por ciclo (mensal)					R\$ 2.389,92	

^a Custos médios por internação obtidos através de busca pelo Tabwin por AIH's entre os anos de 2019 a 2023 para o CID 0.85
 Fonte: elaboração própria.

Quadro A 12. Custos e frequência de eventos adversos aplicados ao modelo

Evento adverso	Custo por evento (R\$)	Lenalidomida (%)	Lenalidomida (R\$)	Rituximabe (%)	Rituximabe (R\$)
Pacientes com ≥ 1 eventos graves emergentes do tratamento	R\$ 589,24 ^a	26,00%	R\$ 153,20	14,00%	R\$ 82,49
Anemia	R\$ 1.735,68 ^b	5,00%	R\$ 86,78	1,00%	R\$ 17,36
Dispnea	R\$ 650,16 ^b	1,00%	R\$ 6,50	1,00%	R\$ 6,50
Neutropenia febril	R\$ 865,91 ^b	3,00%	R\$ 25,98	0,00%	R\$ 0,00
Leucopenia	R\$ 258,72 ^b	7,00%	R\$ 18,11	2,00%	R\$ 5,17
Neutropenia	R\$ 1.501,57 ^b	50,00%	R\$ 750,79	13,00%	R\$ 195,20
Pneumonia	R\$ 582,42 ^b	3,00%	R\$ 17,47	3,00%	R\$ 17,47
Thrombocitopenia	R\$ 877,47 ^b	2,00%	R\$ 17,55	1,00%	R\$ 8,77
Custo total			R\$ 1.076,38		R\$ 332,98

^a Probabilidades extraídas do estudo AUGMET. Considerado o valor médio por AIH para “Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico” para os anos de 2019 a 2023, para pacientes com CID 0.85.

^b Probabilidades extraídas do estudo AUGMET. Custos extraídos de: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2022/20220912_dossie_crizotinibe_cp61.pdf

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 6 – Análises de cenários para o impacto orçamentário

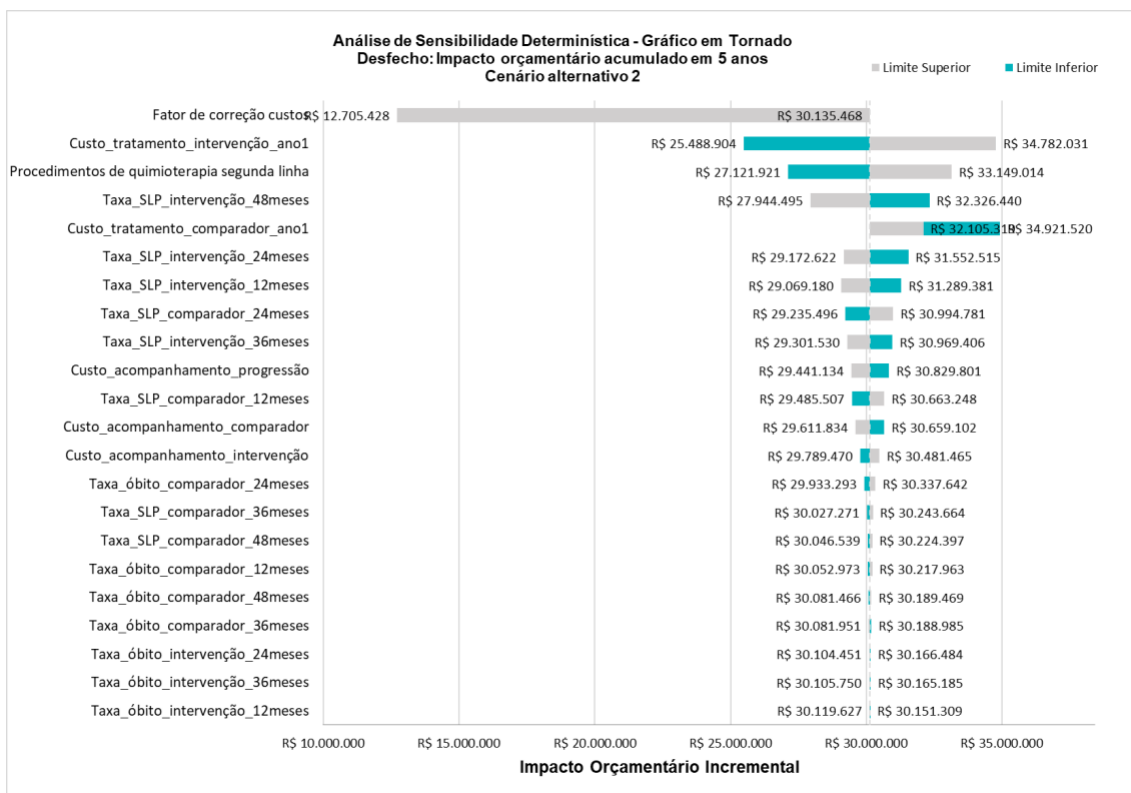


Figura A 11. Análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário considerando market share do cenário 2.

Fonte: elaboração própria.

Tabela A 5. Impacto orçamentário, considerando apenas custos de aquisição.

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário referência (R\$)						
Rituximabe	9.604.535	4.357.750	4.792.518	4.785.221	4.853.246	28.393.270
Lenalidomida + rituximabe	0	0	0	0	0	0
Total	9.604.535	4.357.750	4.792.518	4.785.221	4.853.246	28.393.270
Cenário proposto 1 (R\$)						
Rituximabe	7.683.628	2.832.538	2.396.259	1.674.827	970.649	15.557.901
Lenalidomida + rituximabe	20.735.035	8.375.492	13.539.655	16.926.783	20.434.954	80.011.919
Total	28.418.663	11.208.030	15.935.914	18.601.610	21.405.603	95.569.820
IO cenário 1	18.814.128	6.850.280	11.143.396	13.816.389	16.552.357	67.176.550
Cenário proposto 2 (R\$)						
Rituximabe	8.644.082	3.486.200	3.354.763	2.871.132	2.426.623	20.782.800
Lenalidomida + rituximabe	10.367.517	4.785.996	8.123.793	10.416.482	12.771.846	46.465.634
Total	19.011.599	8.272.196	11.478.556	13.287.614	15.198.469	67.248.434
IO cenário 2	9.407.064	3.914.446	6.686.038	8.502.393	10.345.223	38.855.164

Fonte: Elaboração própria. IO: impacto orçamentário.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136