

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

RITUXIMABE EM MONOTERAPIA
para pacientes com linfoma folicular assintomático,
independentemente do estágio inicial

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 do Ministério da Saúde.

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 de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Clarice Macedo Falcão

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

RITUXIMABE EM MONOTERAPIA

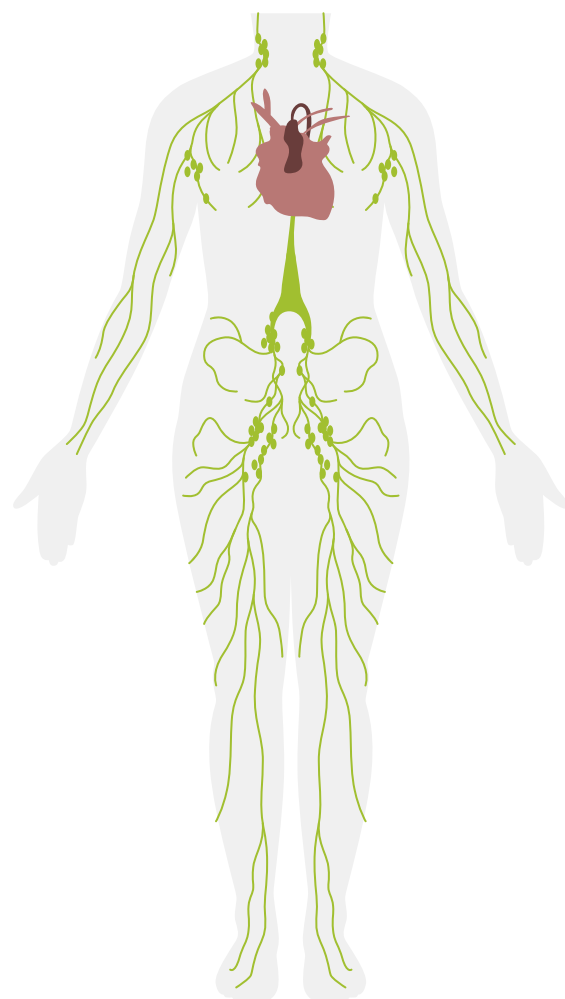
para pacientes com linfoma folicular assintomático, independentemente do estágio inicial

O que é linfoma folicular?

O Linfoma Folicular (LF) é um tipo de Linfoma não-Hodgkin originado pelo crescimento e pela multiplicação acelerada de células B do sistema linfático, que, em condições normais, atua na defesa do corpo humano, combatendo infecções e outras doenças. A doença pode provocar o aumento dos gânglios linfáticos e prejudicar a sua atuação. Conhecidos popularmente como "ínguas", os gânglios linfáticos são pequenos nódulos distribuídos em diferentes partes do corpo, que contribuem para a ação do sistema de defesa. Geralmente, aqueles originados nas regiões do pescoço, da axila e da virilha são os mais afetados. A doença também pode envolver outros tecidos linfáticos, como o baço e a medula.

O aparecimento do LF pode estar relacionado a diferentes aspectos, como fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Em muitos casos, o crescimento desse câncer é lento e se desenvolve ao longo de muitos anos. Os sintomas relacionados a ele variam e estão associados ao volume do linfoma, à região ou às regiões de envolvimento e a outros fatores. Além disso, muitos pacientes diagnosticados são assintomáticos. O desenvolvimento da doença pode alternar entre períodos de manifestações descontroladas ou piora temporária que requerem tratamento e períodos em que os sinais da doença desaparecem ou o câncer estabiliza.

A média de idade no momento do diagnóstico é de 65 anos. Apesar de afetar todos os gêneros e grupos étnico-raciais, a doença é mais comum entre mulheres e indivíduos de herança asiática ou africana. No Brasil, a média de casos novos para a doença, no período de 2020 a 2022, foi de 6,31 a cada 100 mil homens e de 5,07 a cada 100 mil mulheres. O LF é o oitavo câncer mais comum entre os homens, sem considerar os tumores de pele não melanoma, e o nono mais comum entre as mulheres. Com base em dados de 2017, o Brasil registra o risco de 2,47 mortes a cada 100 mil homens e 1,95 óbitos a cada 100 mil mulheres com LF.



Como os pacientes com linfoma folicular são tratados no SUS?

Segundo o documento de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Linfoma Folicular do Ministério da Saúde, publicado em 2014, as opções terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) variam conforme a classificação do tumor. A doença pode ser classificada em fase inicial (estágios I e II) e fase avançada (estágios IIIA, IIIB e IV), com base na quantidade de cadeias de gânglios linfáticos atingidas ou órgãos envolvidos. O documento refere-se apenas aos graus I, II ou IIIA.

Indivíduos assintomáticos podem ser acompanhados clinicamente, sem a necessidade de intervenção quimioterápica até manifestação da doença, aparecimento de sinais de aumento do tumor ou acometimento das funções de outro órgão.

A radioterapia é o tratamento padrão nos estágios iniciais. Em estágios avançados, a radioterapia é indicada após a quimioterapia. O rituximabe é recomendado para pacientes sintomáticos com diagnóstico recente do LF em fase avançada que requerem poliquimioterapia – quando vários medicamentos são utilizados – como primeira opção de tratamento. A escolha do esquema de quimioterapia dependerá das características do paciente.

Para indivíduos com falha terapêutica, progressão da doença após a finalização de outras terapias ou reaparecimento do câncer após um tratamento considerado bem-sucedido, considera-se o transplante de células-tronco hematopoéticas como tratamento padrão. Pacientes sintomáticos, que não foram tratados anteriormente com rituximabe, podem receber quimioterapia contendo este medicamento.

Medicamento analisado: rituximabe em monoterapia

Trata-se de uma demanda interna da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) decorrente da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular do Ministério da Saúde.

O rituximabe é um medicamento que atua no combate das células cancerígenas. Aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), é apresentado em solução para aplicação na veia em casos de pacientes adultos com 1) linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia; 2) linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia e 3) linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.

A análise de evidências clínicas considerou um estudo que investigou o uso de rituximabe em monoterapia (indução ou manutenção) em pacientes adultos com LF em estágio II, III e IV e de baixa carga tumoral, com o objetivo de atrasar o início da quimioterapia ou radioterapia em comparação com a abordagem de espera vigilante. Os resultados demonstram que, em três anos, os anos de vida ganhos sem a progressão da doença (sobrevida livre de progressão) foi de 36% do no grupo da espera vigilante e de 82% no grupo que usou rituximabe para manutenção; 65% dos pacientes em espera vigilante e 22% dos pacientes no grupo de manutenção com rituximabe desenvolveram doença progressiva ou morreram. Em termos de qualidade de vida, considera-se que houve uma melhora significativa na pontuação da escala que mede diferentes fatores psicológicos e emocionais de pacientes com câncer desde o início da conduta até o sétimo mês no grupo que usou o rituximabe de manutenção, o que não ocorreu no grupo espera vigilante.

Na parte do estudo que considerou as três condutas de tratamento (rituximabe por manutenção, rituximabe por indução e espera vigilante), tem-se que 49% do grupo de indução desenvolveu doença progressiva ou morreu. Além disso, os anos de vida ganhos sem progressão da doença, em três anos, foi de 60% neste grupo, significativamente diferente dos outros dois. O estudo menciona que houve 18 eventos adversos graves nos dois grupos que receberam rituximabe, como infecções, reações alérgicas e neutropenia.

A avaliação econômica demonstrou que apesar de apresentar custo superior, o tratamento com rituximabe (indução ou manutenção) retarda a progressão da doença e possibilita reduzir custos com o tratamento e o monitoramento decorrentes da sua progressão. Assim, a incorporação do rituximabe causaria um impacto orçamentário adicional de R\$ 198.590 ao SUS no horizonte temporal de cinco anos na hipótese de disponibilidade apenas da terapia por indução. Ao considerar um cenário de disponibilização da terapia de indução e de manutenção, o impacto orçamentário seria de R\$ 1.123.700 em cinco anos.

Perspectiva do Paciente

Foi aberta a Chamada Pública n. 3 de 2024 no período de 29 de janeiro a 7 de fevereiro do mesmo ano e quatro 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.

Apresentou o relato de duas pacientes integrantes do Grupo Girassóis Foliculares. A primeira 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 prescrição 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.

A segunda paciente foi diagnosticada, aos 46 anos, com linfoma folicular baixo grau e estadiamento IV, em março de 2022. O primeiro exame apresentou aumento do baço e infiltração na medula óssea. O protocolo de tratamento seria o R-CHOP, mas o hematologista responsável por seu tratamento sugeriu que persistisse nos exames, tendo em vista que o seu linfoma folicular era indolente e o resultado da biópsia da medula estava inconclusivo. Após repetir os exames, constatou-se apenas um pequeno aumento do baço, com redução do quadro do linfoma, e o não comprometimento da medula e de outros órgãos. Assim, optou pelo tratamento com rituximabe em quatro semanas, realizado entre setembro e outubro de 2022. Posteriormente, repetiu os exames e constatou a completa remissão do linfoma folicular, mostrando a eficácia da proposta terapêutica com o rituximabe e evitando prejuízos maiores com a quimioterapia com R-CHOP. Desse modo, avaliou que este tratamento foi o menos agressivo aos pacientes e possibilitou maior longevidade. O vídeo da 127ª Reunião Ordinária da Conitec pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do rituximabe em monoterapia para o tratamento de pacientes com linfoma folicular assintomático, independentemente do estágio inicial (sem critérios de tratamento imediato). Esse tema foi discutido durante a 127ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada entre os dias 6 e 8 de março de 2024. O Comitê de Medicamentos ponderou que a indicação de tratamento para indivíduos assintomáticos ainda é controversa na prática clínica e em diretrizes internacionais, sendo necessário avaliar riscos e benefícios atrelados ao tratamento sistêmico precoce. Apesar das evidências indicarem sobrevida livre de progressão com o tratamento em avaliação, o Comitê avaliou que este dado pode não ser o resultado prioritário para a decisão do tratamento. Além disso, os membros do Comitê também consideraram que as evidências apresentadas demonstram ausência de

benefícios em termos de sobrevida global e resultados limitados quanto à melhora da qualidade de vida.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 15, durante 20 dias, no período de 09/04/2024 a 29/04/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 107 contribuições da sociedade por meio do formulário da consulta pública. Dentre os respondentes, 106 manifestaram-se desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec de não incorporar a tecnologia ao SUS. Os respondentes favoráveis à incorporação abordaram aspectos positivos como o alcance da remissão da doença e ganho de qualidade de vida por meio do uso do medicamento, bem como consideraram algumas dificuldades como o acesso ao medicamento em decorrência do custo elevado e os eventos adversos toleráveis. Apenas uma pessoa posicionou-se favorável à recomendação da Comissão. Nas colunas destinadas às evidências clínicas e aos estudos econômicos do formulário, foram identificadas 98 respostas sem preenchimento.

Recomendação final da Conitec

A 130ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 5, 6 e 7 de junho de 2024. No segundo dia, o Comitê de Medicamentos emitiu recomendação desfavorável à incorporação, ao SUS, do rituximabe em monoterapia para o tratamento de pacientes com linfoma folicular assintomático, independentemente do estágio inicial. O Comitê considerou que não foram acrescentadas novas informações pela Consulta Pública, de modo que as contribuições recebidas não alteraram o entendimento inicial de que as evidências científicas em relação ao benefício do medicamento são limitadas e que não há consenso entre os especialistas da área acerca do tratamento da doença na fase assintomática.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu não incorporar, no âmbito do SUS, o rituximabe em monoterapia para pacientes com linfoma folicular assintomático, independentemente do estágio inicial.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).