

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

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 do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, 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

Clarice Macedo Falcão

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

LENALIDOMIDA EM COMBINAÇÃO COM RITUXIMABE

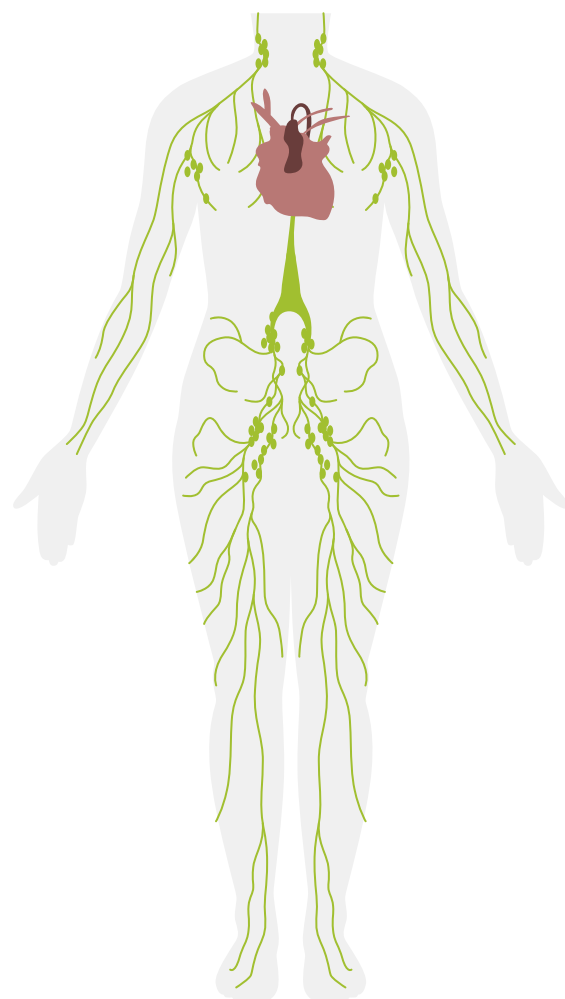
para pacientes com linfoma folicular previamente tratados

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: lenalidomida em combinação com rituximabe

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

O medicamento antineoplásico rituximabe, com registro válido na 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 lenalidomida é um medicamento oral que atua no sistema de defesa do corpo. As células do linfoma folicular produzem uma falha no sistema de defesa que prejudica o controle do câncer e a lenalidomida demonstrou reverter essa falha por meio do bloqueio da formação de novos vasos sanguíneos. Desse modo, o medicamento afeta o crescimento e a disseminação de células cancerígenas. A aprovação do medicamento combinado ao rituximabe pela Anvisa é indicada para o tratamento de pacientes com linfoma folicular ou linfoma de zona marginal previamente tratados.

A análise de evidências clínicas demonstrou que, ao comparar a combinação avaliada (lenalidomida e rituximabe - LR) com o rituximabe em monoterapia, a combinação apresentou mais benefícios em relação ao ganho de anos de vida e aos anos de vida ganhos sem progressão da doença; reduziu os riscos de morte em 55% e de progressão da doença em 54% dos pacientes com LF grau I-IIIa. Em relação à segurança, observou-se maior risco de os pacientes terem neutropenia (50% vs. 13%) e leucopenia (7% vs. 2%) no grupo LR em comparação ao grupo de rituximabe em monoterapia, respectivamente. No entanto, nenhum outro evento adverso de grau 3 ou 4 apresentou diferença de 5% ou mais entre os grupos comparados.

Na avaliação econômica, o tratamento com LR foi associado a custos adicionais de R\$ 187.187,00 e benefício de 3,10 anos de vida com qualidade. Dessa forma, a combinação avaliada foi considerada custo-efetiva, ou seja, apresentou boa relação entre os custos e os benefícios ganhos. Em termos de análise de impacto orçamentário, a incorporação do medicamento ao longo de cinco anos seria de R\$ 54.934.034, no cenário em que a taxa de incorporação no mercado alcança 80% no quinto ano, e de R\$ 30.135.468, no cenário em que a taxa de incorporação no mercado alcança 50% no quinto ano.

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 especialistas 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.

O vídeo da 127ª Reunião Ordinária da Conitec pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação, ao SUS, da lenalidomida em combinação com rituximabe para indivíduos com linfoma folicular previamente tratados. Esse tema foi discutido durante a 127ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada entre os dias 6 e 8 de março de 2024. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou que a associação de medicamentos poderia aumentar o ganho de anos de vida, inclusive sem progressão da doença, nos indivíduos diagnosticados com linfoma folicular com falha terapêutica, progressão da doença após a finalização de outras terapias ou reaparecimento do câncer após um tratamento considerado bem-sucedido. Ademais, o Comitê considerou que a associação de medicamentos apresenta boa relação entre os custos e os benefícios ganhos.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 16, 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 121 contribuições pela consulta pública, sendo 119 favoráveis à incorporação das tecnologias avaliadas. Dentre as contribuições, os respondentes enfatizaram a efetividade, a segurança e a qualidade de vida proporcionadas pela combinação LR. Ademais, citaram os benefícios clínicos e a resposta duradoura do tratamento, que apresenta menor toxicidade quando comparado ao tratamento atualmente disponível no SUS. Em termos econômicos, a incorporação evitaria a necessidade de novos atendimentos médicos e hospitalizações em decorrência da toxicidade, otimizando a utilização de recursos em saúde. Os respondentes também defenderam que a incorporação viabilizaria o acesso de pacientes que não podem arcar com os custos do tratamento. Aqueles que mencionaram possuir experiência com a combinação LR destacaram, como aspectos positivos e facilidades, a melhora do tratamento na qualidade de vida e no quadro clínico, sua efetividade e a comodidade posológica. Em relação aos aspectos negativos, citaram a dificuldade de acesso e possíveis eventos adversos. Uma das empresas fabricantes indicou que a RDC Nº 735 de 13 de 2022 da Anvisa dispõe sobre o controle da substância lenalidomida e do medicamento que a contenha, estabelecendo mecanismos extremamente rígidos para quem manipula, prescreve, dispensa e utiliza o produto. Na mesma contribuição, foi informado que a lenalidomida faz parte da Lista C3 da Portaria nº 344, de 1998, de regulamentação para substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

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 recomendou, por unanimidade, a incorporação, ao SUS, de lenalidomida em combinação com rituximabe para pacientes com linfoma folicular previamente tratados. Após a consulta pública, o Comitê de Medicamentos manteve o entendimento de que a combinação LR poderia aumentar o ganho de anos de vida após o tratamento, considerando ainda que esse tempo seria livre de progressão da doença. Além disso, consideraram o fato de que a associação é custo-efetiva ao SUS.

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 pela incorporação, no âmbito do SUS, da lenalidomida em combinação com rituximabe para pacientes com linfoma folicular previamente tratados.

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