



Brasília, DF | março de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

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 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

Patentes

MunIQUE Goncalves Guimaraes - CMTS/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
HR	<i>Hazard ratio</i>
LNH	Linfoma não Hodgkin
LF	Linfoma folicular
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>
RTX	Rituximabe
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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros do modelo.....	43
Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI por paciente.....	45
Tabela 3. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.....	52
Tabela 4. Parâmetros aplicados na análise de impacto orçamentário.....	53
Tabela 5. Impacto orçamentário incremental anual para o cenário alternativo 1 (apenas rituximabe indução incorporado) considerando custos de tratamento e acompanhamento.....	54
Tabela 6. Impacto orçamentário incremental anual para o cenário alternativo 2 (rituximabe indução e manutenção incorporadas) considerando custos de tratamento e acompanhamento.....	55

Relatório preliminar

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do rituximabe.....	18
Quadro 2. Preço unitário de compras públicas e preço máximo de venda ao governo (PMVG) da CMED..	21
Quadro 3. Custo estimado do tratamento de indução e manutenção com rituximabe.....	21
Quadro 4. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	23
Quadro 5. Características dos participantes incluídos nos estudos.	24
Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência no estudo de dois braços - manutenção com rituximabe vs. espera vigilante (GRADE).....	32
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência no estudo de dois braços - indução com rituximabe vs. espera vigilante (GRADE).....	34
Quadro 8. Características da avaliação econômica.....	37
Quadro 9. Características da análise de impacto orçamentário (análise principal).....	50
Quadro 10. Estimativa de pacientes incidentes por ano.	51
Quadro 11. Estimativa da população elegível para os anos de 2025 – 2029.	51
Quadro 12 - Medicamentos potenciais para o tratamento do linfoma folicular independente do estágio, sem sintomas e sem critérios de tratamento imediato.	60
Quadro 13. Recomendações de agências internacionais de ATS.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global para o estudo de dois braços.	26
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global dos 252 pacientes alocados aleatoriamente no estudo inicial de três braços	27
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão para o estudo de dois braços	28
Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão dos 252 pacientes alocados aleatoriamente no estudo inicial de três braços	29
Figura 5. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.	39
Figura 6. Curvas de KM e curvas extrapoladas para SG e SLP referente ao braço espera vigilante.....	40
Figura 7. Curvas projetadas para indução com rituximabe.	41
Figura 8. Curvas projetadas para manutenção com rituximabe.	41
Figura 9. Comparativo de custos para as intervenções avaliadas na ACE.	46
Figura 10. Eficácia comparativa em anos de vida por estado de saúde das intervenções avaliadas na ACE.	46
Figura 11. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA.	47
Figura 12. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA.	47
Figura 13. Análise de sensibilidade determinística para a comparação rituximabe indução vs. espera vigilante.	48
Figura 14. Análise de sensibilidade determinística para a comparação rituximabe indução vs. espera vigilante.	49
Figura 15. Análise de impacto orçamentário para o cenário 1 considerando custos de tratamento e acompanhamento.	54
Figura 16. Análise de impacto orçamentário para o cenário 2 considerando custos de tratamento e acompanhamento.	55

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 TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	18
5.2	PREÇOS DAS TECNOLOGIAS.....	21
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	23
6.1	EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	25
6.2	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	30
6.3	QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS	30
6.4	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	36
7	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	37
7.1	MÉTODOS.....	37
7.2	RESULTADOS	45
7.3	CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	49
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	50
8.1	MÉTODOS.....	50
8.2	RESULTADOS	54
8.3	CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES SOBRE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	55
9	ACEITABILIDADE	57
10	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	57
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	58
12	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	59
13	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	61
14	CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
15	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	63
16	REFERÊNCIAS	64
	APÊNDICE 1 - MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	69
	APÊNDICE 2 – RESULTADOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	78
	APÊNDICE 3 – RESULTADOS COMPLEMENTARES DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	85
	APÊNDICE 4 – CURVAS DE SLP E SG E CRITÉRIOS DE AIC	90
	APÊNDICE 5 – CUSTOS APLICADOS NAS ANÁLISES ECONÔMICAS	96
	APÊNDICE 6 – ANÁLISES DE CENÁRIOS PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	101
	APÊNDICE 7 – ANÁLISES DE CENÁRIOS PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	102
	APÊNDICE 8 – BUSCA PATENTÁRIA	104

Relatório preliminar

10

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

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de ampliação de uso do **rituximabe em monoterapia** para pacientes com linfoma folicular (LF) assintomáticos, independentemente do estágio inicial (sem critérios de tratamento imediato) 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 do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário referentes a uma possível incorporação do rituximabe para a indicação citada.

2 CONFLITO DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Rituximabe (RTX).

Indicação: Indivíduos com linfoma folicular (LF) assintomáticos, independentemente do estágio inicial (sem critérios de tratamento imediato).

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

Introdução: O linfoma folicular (LF) é um tipo de linfoma não Hodgkin (NHL) que se desenvolve quando o corpo produz linfócitos B anormais. No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o linfoma não Hodgkin em homens é o oitavo mais frequente (2,9%). Para as mulheres, linfoma não Hodgkin é o nono mais frequente (2,4%). Dados de estudos retrospectivos em pacientes assintomáticos com linfoma de baixo grau em estágio avançado não mostraram redução na sobrevida global quando o tratamento sistêmico foi adiado até o desenvolvimento de sintomas ou falência de órgãos, que geralmente ocorreu cerca de 30 meses após o diagnóstico. Esses achados foram subsequentemente confirmados através de estudos randomizados e os resultados observados apoiam a estratégia amplamente praticada de 'espera vigilante'. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o CD20. Quando usado isoladamente em pacientes não tratados previamente com LF de baixa carga tumoral, 80% dos pacientes apresentaram uma resposta (52% resposta completa ou resposta completa não confirmada e 28% resposta parcial) e 48% dos pacientes avaliados alcançaram uma remissão molecular completa após apenas quatro infusões semanais. O rituximabe apresenta um perfil favorável de efeitos colaterais, o que permite considerar seu uso em pacientes assintomáticos. Assim, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, bem como evidências econômicas referentes a uma possível incorporação do rituximabe em monoterapia para o tratamento de pacientes com LF assintomático, independentemente do estágio inicial.

Pergunta: Em pacientes com linfoma folicular assintomático, independentemente do estágio inicial (sem critérios de tratamento imediato), o rituximabe em monoterapia é eficaz, seguro, custo-efetivo e viável economicamente quando comparado com a espera vigilante?

Evidências clínicas: Foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR) no qual foram comparadas três condutas, a saber, tratamento de indução com rituximabe (RTX); manutenção com RTX e espera vigilante. Três anos após o início da inscrição, o recrutamento para o grupo de indução com rituximabe foi encerrado porque outros estudos mostraram um benefício da manutenção do rituximabe em comparação com a espera vigilante após a indução com rituximabe com ou sem quimioterapia. O desenho do estudo foi revisado, mantendo-se dois dos três braços (espera vigilante *versus* manutenção com rituximabe). No estudo de dois braços, a SLP em 3 anos foi de 36% (IC 95%: 29 - 43) no grupo de espera vigilante e 82% (IC 95%: 77 - 88) no grupo rituximabe de manutenção (HR: 0,23; IC 95%: 0,16 - 0,32; $p < 0,0001$), e a sobrevida global em 3 anos foi de 94% (IC 95%: 90 - 98) para o grupo de espera vigilante e 97% (IC 95%: 94 - 99) para o grupo rituximabe de manutenção, sem diferença entre os dois grupos (HR: 0,73; IC95%:

0,34 - 1,54; $p=0,40$). No estudo de três braços, a SLP em 3 anos foi de 60% (IC95%: 49 - 71) no grupo indução com rituximabe, que foi significativamente diferente dos outros dois grupos: HR: 0,55 (IC95%: 0,37 - 0,83; $p=0,0034$) para comparação entre indução e espera vigilante. Para o desfecho de qualidade de vida, houve uma melhora significativa na pontuação da escala de Ajuste Mental ao Câncer desde o início até o mês 7 no grupo de rituximabe de manutenção ($p=0,0001$), o que não ocorreu no grupo de espera vigilante ($p=0,19$). Ocorreram 18 eventos adversos graves nos dois grupos que receberam rituximabe, considerados provavelmente ou definitivamente relacionados ao tratamento, incluindo 5 infecções de grau 3 no grupo de rituximabe de manutenção e 3 reações alérgicas de grau 3 resultando em broncoespasmo (grupo de indução $n=1$, grupo de manutenção $n=2$). Houve 4 notificações de neutropenia de grau 3 ou 4 no grupo de manutenção com rituximabe (uma de grau 3 e três de grau 4).

Avaliação econômica (AE): Em análise de sobrevivência particionada com horizonte temporal de 40 anos (*lifetime*), a indução com rituximabe se apresentou como a intervenção dominante, reduzindo os custos em R\$ 8.538, e com benefícios incrementais de 0,34 AVAQ quando comparado à espera vigilante. Já o tratamento de manutenção com rituximabe foi associado a custos incrementais da ordem de R\$ 2.748 por paciente, e AVAQ incremental de 0,71 comparado à espera vigilante, resultando em RCU de R\$ 3.885/AVAQ. Apesar de apresentar custo superior, o tratamento com rituximabe – indução ou manutenção – retarda a progressão da doença, e consequentemente, reduz custos com tratamento e monitoramento da progressão. Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas mostraram robustez dos resultados.

Análise de impacto orçamentário (AIO): A população elegível foi estimada pelo método de demanda epidemiológica. Os custos considerados foram os relacionados ao tratamento medicamentoso e aos cuidados com a doença nos estágios pré- e pós-progressão. A incorporação do rituximabe estaria relacionada a um impacto orçamentário ao longo de cinco anos de R\$ 198.590 num cenário onde apenas a terapia de indução estaria disponível e de R\$ 1.123.700 num cenário onde, tanto terapia de indução, quanto terapia de manutenção estariam disponíveis.

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. No relato, a representante de associação de pacientes apresentou dois relatos de pacientes: a primeira realizou quimioterapia com R-CHOP e teve prescrição de uso do rituximabe para manutenção do tratamento, mas ainda está aguardando o acesso por via judicial; a segunda teve indicação de uso do medicamento como primeira opção de tratamento e, após utilizá-lo por quatro semanas, a doença entrou em remissão.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Foi encontrada uma avaliação do rituximabe em monoterapia para o tratamento de indivíduos com LF assintomático, independentemente do estágio inicial no NICE (Inglaterra). Nenhuma avaliação da tecnologia foi encontrada no SMC (Escócia), CADTH (Canadá) e PBAC (Austrália). O NICE

(Reino Unido) recomenda a terapia de indução com rituximabe para pessoas com LF em estágio avançado (estágios III e IV) que são assintomáticos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Uma tecnologia foi detectada para compor o tratamento do linfoma folicular, independentemente do estágio inicial, sem sintomas e sem critérios de tratamento imediato. O medicamento odronextamab é um anticorpo monoclonal anti-CD20, sem registro sanitário ou avaliação de ATS. Não foram identificados resultados para os ensaios clínicos em andamento.

Considerações finais: A partir da avaliação dos resultados concluiu-se que em pacientes com LF assintomático em estágio avançado de baixa carga tumoral, a SLP, após o uso do rituximabe de manutenção, foi significativamente maior do que a observada nos grupos que receberam a conduta da espera vigilante ou tratamento de indução com rituximabe sem manutenção. As avaliações econômicas demonstraram que a indução com rituximabe foi dominante e que a manutenção com rituximabe é custo-efetiva (RCUI de R\$ 3.885/AVAQ) e a sua incorporação aumentaria o impacto orçamentário ao longo de cinco anos em R\$ 198.590 (apenas terapia de indução) até R\$ 1.123.700 (terapia de indução e terapia de manutenção).

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 que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do rituximabe em monoterapia para pacientes com LF assintomáticos, independentemente do estágio inicial (sem critérios de tratamento imediato). Apesar das evidências apresentadas e do potencial benefício em termos de sobrevida livre de progressão, discutiu-se que a recomendação de tratamento para pacientes assintomáticos ainda é controversa na prática clínica e entre as diretrizes internacionais, e que se deve considerar, sobretudo, os riscos e benefícios do tratamento sistêmico precoce. Além disso, as evidências demonstraram não haver benefícios na sobrevida global e com resultados limitados na melhora da qualidade de vida, ao passo que a sobrevida livre de progressão pode não ser um desfecho prioritário para decisão de tratamento no contexto do linfoma folicular, tendo em vista a sua natureza semi-objetiva.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O linfoma folicular (LF) é um tipo de linfoma não Hodgkin (LNH) (1) de células B que se desenvolve pela produção de linfócitos B anormais, ou cancerosos. O crescimento anormal e descontrolado e a multiplicação (proliferação) de células B malignas podem causar o 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 relacionados ao LF podem variar de uma pessoa para outra, dependendo da extensão, região(ões) de envolvimento e outros fatores. O LF apresenta um curso recidivante e remitente; com alternância entre exacerbação ou piora, por um período que geralmente requer tratamento, e períodos de remissão ou estabilização. Em muitos casos, 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, tais como os genéticos, ambientais e imunológicos. Cerca de 85% dos adultos afetados apresentam uma anormalidade genética que não é herdada, mas encontrada apenas nas células cancerígenas e denominada de translocação (2).

O LF afeta homens e mulheres, mas é mais comum em mulheres. Embora o LF possa afetar pessoas de todas as raças, é menos comum em indivíduos de herança asiática ou africana. A média de idade no momento do diagnóstico é de 65 anos (3,4). No Brasil, o número de casos novos de LNH para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, foi 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 causados pelo 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). Em outro estudo o grupo de Caminha *et al.*, 2018 mostrou que, entre os tipos de linfoma não-Hodgkin, o linfoma de grandes células B de uso 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 imunohistoquímica. 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) estão descritas as alternativas terapêuticas para pacientes recém-diagnosticados (9). As opções terapêuticas diferem segundo a classificação histológica do tumor, visto que o LF grau 3B comporta-se biologicamente como o linfoma difuso de grandes células B e como tal deve ser tratado (10–13). A conduta a seguir aplica-se aos LF grau 1, 2 ou 3A.

Indivíduos com LF podem ser simplesmente acompanhados e não necessitar de quimioterapia antineoplásica até ocorrência de sintomas, sinais de aumento da massa tumoral ou acometimento da função de outro órgão, extralinfático, pelo linfoma (14–16).

O LF é uma doença radiosensível e a irradiação nodal é o tratamento padrão nos estágios iniciais (I e II) (17–19). Na doença avançada (estágios III e IV), a irradiação de sítios nodais de doença volumosa, após quimioterapia inicial, pode conferir maior sobrevida livre de progressão (SLP) e maior sobrevida global (SG), com toxicidade aceitável (20,21).

Em três estudos randomizados observou-se que não há vantagem, em termos de sobrevida global (SG), advinda de tratamento imediato de pacientes com LF em estágio avançado, quando assintomáticos, em comparação com uma conduta de espera vigilante (14,15,22).

O tratamento inicial com rituximabe no LF avançado, porém assintomáticos, pode ser uma opção alternativa. Resultados preliminares de um estudo internacional de fase III, comparando a espera vigilante com tratamento imediato com rituximabe, usando a indução de 4 semanas, com ou sem rituximabe de manutenção administrado bimestralmente por 2 anos, com tempo de seguimento ainda curto (mediana 32 meses), sugerem que o medicamento possa retardar o tempo para início de outra terapia. Após seguimento mediano de 32 meses, os participantes permaneciam com doença controlada e sem necessidade de nova terapia (46%, 80% e 91% dos doentes alocados para observação clínica, quimioterapia com rituximabe e manutenção com rituximabe, respectivamente). Nos grupos avaliados não se observaram diferenças na SG, com 95% de todos os pacientes vivos em 3 anos (23). Em um estudo de fase II, no entanto, com maior tempo de seguimento (mediana de 64 meses), a taxa de controle da doença em 4 anos foi equiparável entre aqueles em espera vigilante e os que receberam rituximabe (21% vs. 31%, $P=0,10$), permanecendo indefinido se a exposição precoce ao rituximabe importará em diferenças no comportamento clínico da doença frente aos tratamentos posteriores (24).

5 FICHA TECNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

As informações sobre o rituximabe são apresentadas a seguir.

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) 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 (25,26). Mais informações são apresentadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do 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 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 assintomáticos
Posologia e forma de administração	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. Linfoma não Hodgkin folicular ou de grau baixo Tratamento inicial - Terapia combinada

	<p>A dosagem recomendada de rituximabe, quando associado à quimioterapia é de 375 mg/m² de superfície corpórea por ciclo para um total de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>Retratamento após recidiva Pacientes que tenham respondido inicialmente a 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 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). 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>
Patente	<p>O rituximabe não está sob domínio de patente. Consultar detalhamento da busca patentária no Apêndice 8</p>

Fonte: Bula do medicamento rituximabe registrada na Anvisa (27).

Contraindicações e advertências: O texto a seguir foi adaptado da bula registrada na Anvisa (27).

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 cardiotoxicidade 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 $< 1,5 \times 10^9/L$ e/ou de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, 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 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. Nos casos de identificação de vários registros para a mesma apresentação, selecionou-se aquele com menor custo unitário.

Para cálculo do custo anual do tratamento foi considerado o tratamento de indução com rituximabe 375 mg/m² de superfície corpórea, administrado como infusão intravenosa uma vez por semana, por quatro semanas; a terapia de manutenção foi considerada como a 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).

Quadro 2. Preço unitário de compras públicas e preço máximo de venda ao governo (PMVG) da CMED.

Apresentação	Compras públicas (BPS e SIASG) a	CMED (PMVG 18%) ^b
Apresentação	Menor preço por frasco	Preço por cápsula ou frasco
Rituximabe: 10 mg/ml (fr. 10 ml)	R\$ 199,00	R\$ 1.051,88
Rituximabe: 10 mg/ml (fr. 50 ml)	R\$ 975,00	R\$ 5.259,46

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; 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.

Quadro 3. Custo estimado do tratamento de indução e manutenção com rituximabe.

Custo - Rituximabe indução	SIGTAP	Custo unitário	Quantidade	Custo total
Rituximabe 10mg/mL - indução	-	R\$ 975,00	5,25	R\$ 5.249,95
QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 1ª LINHA	03.04.03.023-6	R\$ 640,00	1,00	R\$ 640,00
Custo total rituximabe indução				R\$ 5.889,95
Custo - Rituximabe manutenção				
Rituximabe 10mg/mL manutenção	-	R\$ 975,00	15,75	R\$ 15.749,84
QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 1ª LINHA	03.04.03.023-6	R\$ 640,00	12,00	R\$ 7.680,00
Custo total rituximabe manutenção				R\$ 23.429,84

Fonte: elaboração própria. **Notas:** considerada superfície corpórea de 1,75 m² e compartilhamento de frasco (frasco de 50mL); para terapia de manutenção, considera-se 12 infusões (ao longo de 24 meses).

Relatório preliminar

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para avaliar o uso do rituximabe em monoterapia para pacientes com LF assintomático, independentemente do estágio inicial, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: *Em pacientes com linfoma folicular, independentemente do estágio inicial e sem sintomas (sem critérios de tratamento imediato), o rituximabe em monoterapia é eficaz e seguro quando comparado a espera vigilante?*

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no **Quadro 4**. Mais detalhes são apresentados no **Apêndice 1**.

Quadro 4. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Pacientes com LF independentemente do estágio inicial sem sintomas (sem critérios de tratamento imediato)
Intervenção (tecnologia)	Rituximabe em monoterapia (indução ou manutenção)
Comparação	Espera vigilante
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 e Taxa de resposta
Tipo de estudo (Study type)	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria

A partir do processo de seleção de evidências (**Apêndice 2**), foi incluído um estudo de fase III, aberto e randomizado, no qual se investigou o uso de rituximabe em pacientes adultos com LF assintomático, em estágio II, III ou IV e de baixa carga tumoral (graus 1, 2 e 3a), na tentativa de retardar o início da quimioterapia ou radioterapia em comparação com uma abordagem de espera vigilante (28).

Os pacientes entraram no estudo até 3 meses após a biópsia diagnóstica sem tratamento prévio e foram randomizados 1:1:1 para serem observados (espera vigilante) até que o tratamento fosse necessário, para receber tratamento de indução com rituximabe ou para receber rituximabe de manutenção (28). Os pacientes designados aleatoriamente para o grupo indução com rituximabe receberam rituximabe intravenoso (375 mg/m²) todas as semanas durante 4 semanas (indução com rituximabe), enquanto os do grupo manutenção com rituximabe receberam a mesma indução com rituximabe seguida de 12 infusões de rituximabe administradas a cada 2 meses durante 2 anos.

23

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

Nenhum outro cuidado de suporte de rotina foi recomendado no protocolo. Não foram recomendadas reduções de dose (28).

Os desfechos primários foram o tempo para o início do novo tratamento e a qualidade de vida no mês 7 (6 meses após a conclusão do tratamento de indução). Os desfechos secundários foram frequência de remissões espontâneas, resposta no mês 25, sobrevida global (SG) e qualidade de vida nos meses 12, 24 e 36. Os questionários utilizados foram a Avaliação Funcional da Terapia do Câncer–Geral (FACT-G), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), Escala de Impacto do Evento–Revisada e questões do Estilo de Enfrentamento da Doença, Banco de Impacto da Doença e Ajuste Mental para Escala de câncer juntamente com quatro perguntas adicionais relacionadas ao linfoma (28).

Cerca de 3 anos após o início da inscrição, o recrutamento para o grupo de indução com rituximabe foi encerrado devido a uma baixa taxa de adesão e porque demonstrou-se, em outros estudos, um benefício da manutenção do rituximabe em comparação com a espera vigilante após a indução com rituximabe com ou sem quimioterapia (29,30), embora em apenas um desses estudos a indução com rituximabe tenha sido administrada como monoterapia. Assim, o desenho do estudo foi revisado, prosseguindo-se com um estudo de dois braços (espera vigilante *versus* manutenção com rituximabe). Essa alteração foi aprovada pelo comitê diretor do estudo independente, pelo comitê independente de monitoramento de dados e pelos comitês regulatório e de ética. No seguimento de dois braços, o estudo foi redesenhado para detectar uma melhora no tempo médio até o início de um novo tratamento (28).

As características dos participantes incluídos no estudo estão descritas a seguir. Demais informações estão apresentadas no **Apêndice 2**.

Quadro 5. Características dos participantes incluídos nos estudos.

Estudo	N participantes	Idade mediana (amplitude)	Grau de LF – N (%)	Estágio do LF – N (%)	Medula óssea – N/total (%)	Concentração de lactato desidrogenase - N (%)
Ardeshna 2014 (NCT00112931)	252 pacientes foram alocados aleatoriamente no estudo original de três braços (83 para o grupo de espera vigilante, 84 para o grupo de indução com RTX e 85 para o grupo de manutenção com RTX). No estudo de dois	60 (27-87)	Grupo indução com RTX: 1: 37 (44) 2: 35 (42) 3: 12 (14) Grupo manutenção com RTX: 1: 92 (48) 2: 81 (42) 3: 19 (10) Grupo espera vigilante:	Grupo indução com RTX: I: 1 (1) II: 19 (23) III: 31 (37) IV: 33 (39) Grupo manutenção com RTX: I: 0 (0) II: 41 (21) III: 72 (38) IV: 79 (41)	Grupo indução com RTX: Normal: 52/83 (63) Anormal: 31/83 (37) Grupo manutenção com RTX: Normal: 109/188 (58) Anormal: 79/188 (42)	Grupo indução com RTX: Normal: 80 (96) Anormal: 3 (4) Grupo manutenção com RTX: Normal: 183 (95) Anormal: 9 (5) Grupo espera vigilante: Normal: 178 (95) Anormal: 9 (5)

braços, 379 pacientes foram aleatoriamente designados entre o grupo de espera vigilante (n=187) e o grupo de RTX de manutenção (n=192)	1: 89 (48) 2: 80 (43) 3: 18 (10)	Grupo espera vigilante: I: 0 (0) II: 36 (19) III: 67 (36) IV: 85 (45)	Grupo espera vigilante: Normal: 100/182 (55) Anormal: 82/182 (45)
--	--	---	---

Legenda: LF: linfoma folicular, N: número, RTX: Rituximabe **Fonte:** elaboração própria.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Entre os efeitos desejáveis, os principais focos foram a SLP, SG e melhora da qualidade de vida. Serão apresentados a seguir principalmente os resultados do estudo de dois braços de Ardeshta *et al.*, 2014, uma vez que, para este período do estudo, são descritos os resultados para a comparação entre manutenção com rituximabe versus espera vigilante.

Os resultados para o período de três braços para as comparações 1) indução com rituximabe *versus* espera vigilante e 2) manutenção *versus* indução com rituximabe, além de resultados para os desfechos exploratórios como tempo para o início do novo tratamento e tempo para transformação histológica estão descritos em detalhes no **Apêndice 3**.

Sobrevida global

No estudo de dois braços, 28 (7%) dos 379 pacientes morreram: 16 (9%) dos 187 no grupo espera vigilante e 12 (6%) dos 192 no grupo manutenção com rituximabe. A sobrevida global em 3 anos foi de 94% (IC95%: 90 - 98) para o grupo espera vigilante e 97% (IC95%: 94 - 99) para o grupo rituximabe de manutenção, sem diferença entre os dois grupos (HR: 0,73; IC95%: 0,34 - 1,54; p=0,40; **Figura 1**).

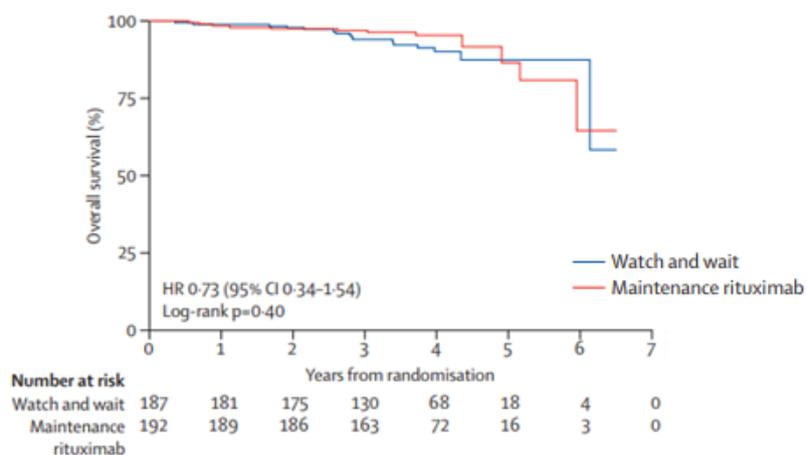


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global para o estudo de dois braços. **Fonte:** extraído de Ardeshta 2014 (28)

Relatório preliminar

Não houve óbitos relacionados ao tratamento do estudo. Seis casos de câncer secundário ocorreram no grupo manutenção com rituximabe, dois foram fatais. Houve 27 casos de câncer secundário no estudo de dois braços (Apêndice 3), sete foram fatais.

Oito pacientes morreram no grupo indução com rituximabe, resultando numa sobrevida global de 3 anos de 96% (IC95%: 92 - 100), sem diferença entre os três grupos (Figura 2). Para a comparação entre espera vigilante e indução com rituximabe o HR foi de 1,04 (IC95% 0,39-2,80).

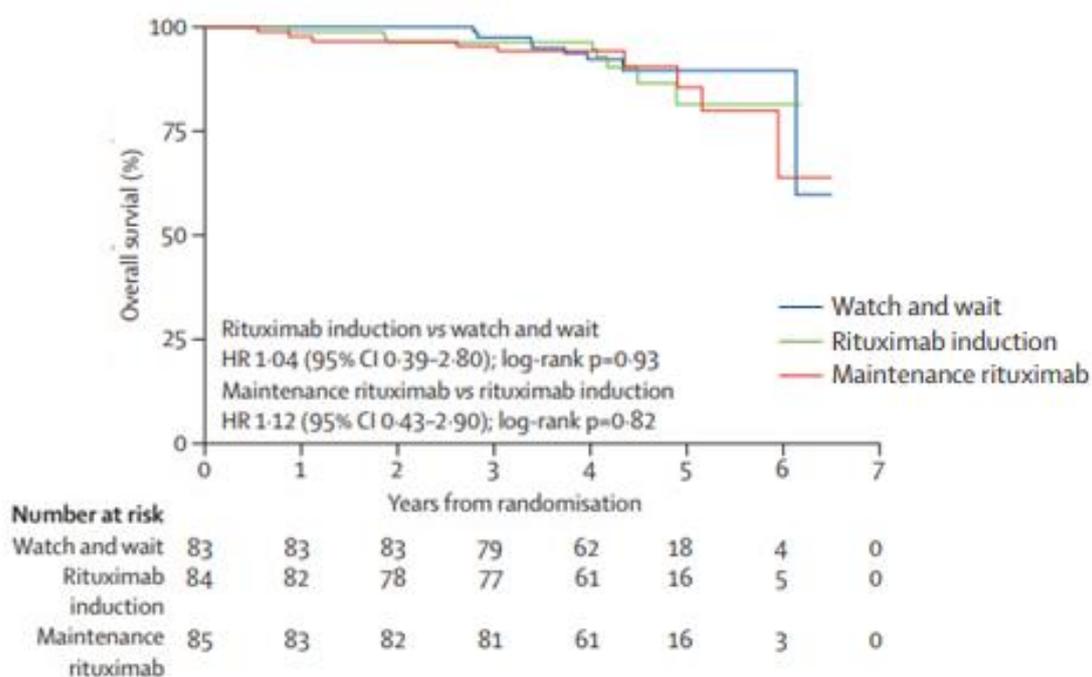


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global dos 252 pacientes alocados aleatoriamente no estudo inicial de três braços

Sobrevida livre de progressão (SLP)

No estudo de dois braços, 121 (65%) dos 187 pacientes no grupo espera vigilante e 43 (22%) dos 192 pacientes no grupo de manutenção com rituximabe desenvolveram doença progressiva ou morreram.

A SLP mediana foi de 24,1 meses (IC95%: 17,1 - 25,3) no grupo espera vigilante, mas ainda não havia sido alcançada no grupo rituximabe de manutenção. A SLP em 3 anos foi de 36% (IC95%: 29 - 43) no grupo espera vigilante e 82% (IC95%: 77 - 88) no grupo rituximabe de manutenção (HR: 0,23; IC95%: 0,16 - 0,32; $p < 0,0001$).

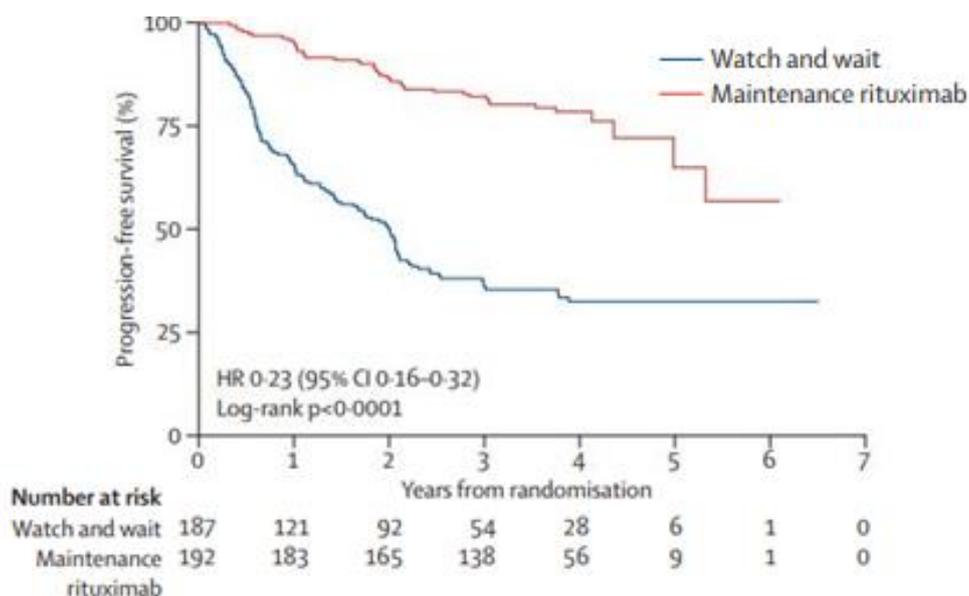


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão para o estudo de dois braços.
Fonte: extraído de Ardeshta 2014 (28)

No estudo de três braços, 41 (49%) dos 84 pacientes no grupo indução com rituximabe desenvolveram doença progressiva ou morreram. A SLP em 3 anos foi de 60% (IC95%: 49 - 71) no grupo indução com rituximabe, que foi significativamente diferente dos outros dois grupos: HR: 0,55 (IC95%: 0,37 - 0,83; p=0,0034) para comparação entre indução com rituximabe e espera vigilante (**Figura 4**).

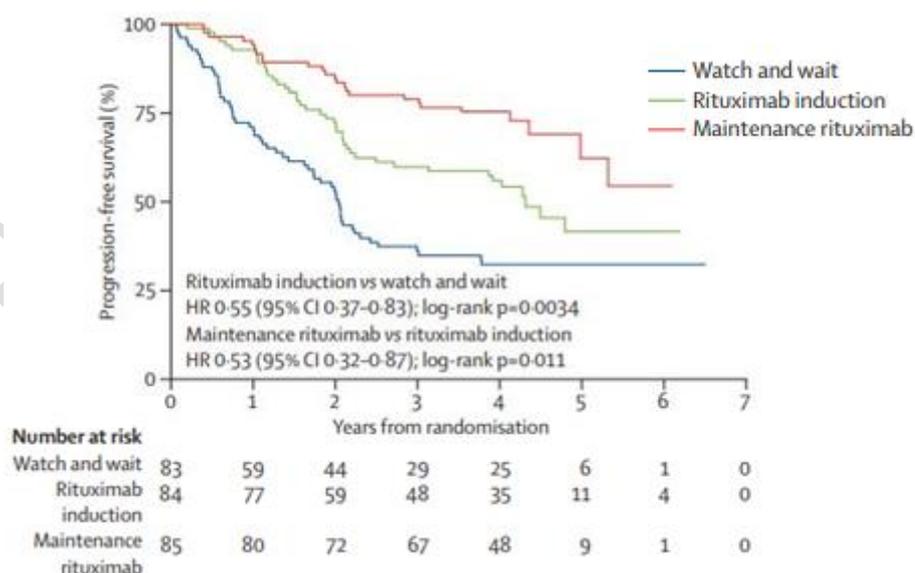


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão dos 252 pacientes alocados aleatoriamente no estudo inicial de três braços. **Fonte:** extraído de Ardeshta 2014 (28)

Relatório preliminar

Qualidade de vida

Houve uma melhora significativa na pontuação da escala de Ajuste Mental ao Câncer desde o início até o mês 7 no grupo rituximabe de manutenção ($p=0,0001$) que não ocorreu no grupo espera vigilante ($p=0,19$). Essa diferença entre os braços foi significativa ($p=0,0004$). Em comparação com a linha de base, as pontuações no mês 7 para o estilo de enfrentamento da doença foram praticamente as mesmas no grupo rituximabe de manutenção ($p=0,072$) e pioraram no grupo espera vigilante ($p=0,0063$). Novamente, essa diferença foi significativa ($p=0,0012$). Os pacientes no grupo rituximabe de manutenção também estavam significativamente menos preocupados com a necessidade de tratamento ou mais tratamento do que os pacientes no grupo espera vigilante no mês 7 em comparação com a linha de base ($p=0,0037$). Não houve outras diferenças clinicamente significativas entre os dois braços em todas as outras medidas de qualidade de vida entre a linha de base e o mês 7; todas as medidas melhoraram ou permaneceram inalteradas entre a linha de base e o mês 7 (28).

No estudo de três braços, não houve diferença na qualidade de vida entre a linha de base e o mês 7 quando o grupo indução com rituximabe foi comparado com o grupo espera vigilante. Quando o grupo indução com rituximabe e o grupo rituximabe de manutenção foram comparados entre o início e o mês 7, a única diferença foi que o último grupo teve melhores pontuações de Ajuste Mental ao Câncer ($p=0,007$).

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Em relação aos efeitos indesejáveis, o foco foi nos desfechos de segurança (eventos adversos e eventos adversos graves). Houve 18 eventos adversos graves relatados nos grupos tratados com rituximabe (quatro no grupo de indução de rituximabe e 14 no grupo de rituximabe de manutenção), 12 dos quais foram de grau 3 ou 4 (cinco infecções, três reações alérgicas e quatro casos de neutropenia). Todos os casos foram totalmente resolvidos (28). Para conhecer maior detalhamento, consulte o **Apêndice 3**.

6.3 Qualidade geral das evidências

As avaliações da qualidade das evidências estão descritas no **Quadro 6** e **Quadro 6**. Em resumo, o estudo desenvolvido por Ardeshtna *et al.*, 2014 apresentou baixo risco de viés (**Apêndice 2**). A avaliação pelo GRADE apontou preocupação apenas no domínio de imprecisão no desfecho de sobrevida global, e por isso, foi classificado como certeza ‘moderada’ na evidência. Para os demais desfechos, não foi identificada nenhuma

preocupação nos domínios avaliados, portanto, a qualidade da evidência foi classificada como 'alta'.

Relatório preliminar

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência no estudo de dois braços - manutenção com rituximabe vs. espera vigilante (GRADE).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Manutenção com rituximabe	espera vigilante	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimento: mediana 50 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	12/192 (6.3%)	16/187 (8.6%)	HR 0.73 (0.34 para 1.54)	22 menos por 1.000 (de 56 menos para 43 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão (seguimento: mediana 50 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	43/192 (22.4%)	121/187 (64.7%)	HR 0.23 (0.16 para 0.32)	434 menos por 1.000 (de 494 menos para 364 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Qualidade de vida (seguimento: mediana 50 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Houve uma melhora significativa na pontuação da escala de Ajuste Mental ao Câncer desde o início até o mês 7 no grupo rituximabe de manutenção (p=0,0001) que não ocorreu no grupo espera vigilante (p=0,19). Essa diferença entre os braços foi significativa (p=0,0004).		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE		

Eventos adversos graves

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Manutenção com rituximabe	espera vigilante	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Ocorreram 18 eventos adversos graves nos dois grupos contendo RTX, provavelmente ou definitivamente relacionados ao RTX: 9 infecções (grupo de indução n=1, grupo de manutenção n=8), 5 alergias (grupo de indução n=3, grupo de manutenção n=2) e 4 neutropenia (todos no grupo de manutenção). Houve 5 infecções de grau 3 no grupo de RTX de manutenção (2 pneumonias, 1 meningite viral, 1 infecção recente por hepatite B e 1 infecção do trato urinário). Houve 3 reações alérgicas de grau 3 resultando em broncoespasmo (grupo de indução n=1, grupo de manutenção n=2). Houve 4 notificações de neutropenia de grau 3 ou 4 no grupo de manutenção com RTX (uma de grau 3 e três de grau 4).		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE		

Fonte: Elaboração própria. Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado, HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confiança, RTX: Rituximabe

Justificativas:

- Intervalo de confiança amplo, cruzando a linha de nulidade.

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência no estudo de dois braços - indução com rituximabe vs. espera vigilante (GRADE).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Manutenção com rituximabe	espera vigilante	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimento: mediana 50 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	12/192 (6.3%)	16/187 (8.6%)	HR 0.1,04 (0,39 para 2,80)	3 mais por 1000 (de 51 menos para 136 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão (seguimento: mediana 50 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	43/192 (22.4%)	121/187 (64.7%)	HR 0.55 (0.37 para 0.83)	211 menos por 1000 (de 327 menos para 68 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Qualidade de vida (seguimento: mediana 50 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Não houve evidência de diferença na qualidade de vida entre a linha de base e o mês 7 quando o grupo indução com RTX foi comparado com o grupo de espera vigilante.				⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Eventos adversos graves

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Manutenção com rituximabe	espera vigilante	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Ocorreram 18 eventos adversos graves nos dois grupos contendo RTX, provavelmente ou definitivamente relacionados ao RTX: 9 infecções (grupo de indução n=1, grupo de manutenção n=8), 5 alergias (grupo de indução n=3, grupo manutenção n=2) e 4 neutropenia (todos no grupo manutenção). Houve 5 infecções de grau 3 no grupo de RTX de manutenção (2 pneumonias, 1 meningite viral, 1 infecção recente por hepatite B e 1 infecção do trato urinário). Houve 3 reações alérgicas de grau 3 resultando em broncoespasmo (grupo de indução n=1, grupo de manutenção n=2). Houve 4 notificações de neutropenia de grau 3 ou 4 no grupo de manutenção com RTX (uma de grau 3 e três de grau 4).		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE		

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado, HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confiança, RTX: Rituximabe

Justificativas:

- a. Intervalo de confiança amplo, cruzando a linha de nulidade.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foi identificado um único ECR com baixo risco de viés sobre o uso de rituximabe em monoterapia para pacientes com LF assintomático, independentemente do estágio inicial (principalmente estádios II, III e IV). Com base na análise desse estudo, desenvolvido por Ardesna *et al.*, 2014, observou-se que em pacientes com LF assintomático em estágio avançado de baixa carga tumoral, o tratamento imediato com rituximabe, tanto indução quanto de manutenção, em monoterapia, retarda significativamente a progressão da doença em comparação com a espera vigilante. Não houve diferença na sobrevida global entre os grupos. Os pacientes que receberam rituximabe de manutenção apresentaram melhora em alguns aspectos de sua qualidade de vida quando comparados com aqueles em espera vigilante. Os 18 eventos adversos reportados no grupo rituximabe foram totalmente resolvidos.

Estes resultados sugerem que a monoterapia com rituximabe pode ser considerada uma opção no tratamento de pacientes com LF assintomático, de baixa carga tumoral independente do estágio.

7 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Esta avaliação econômica tem como objetivo determinar a relação de custo-efetividade advinda da comparação entre o tratamento com rituximabe em monoterapia e a conduta de espera vigilante em adultos com linfoma folicular assintomáticos na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Para a análise, foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE]) em Excel. O desenho do estudo seguiu as Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (31). 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)* (32).

Quadro 8. Características da avaliação econômica.

Antecedentes e objetivos	Determinar a relação de custo-efetividade incremental advinda do uso de rituximabe em monoterapia em relação à conduta de espera vigilante.
População-alvo	Indivíduos com linfoma folicular assintomático, independentemente do estágio inicial
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Indução com rituximabe em monoterapia vs. espera vigilante Indução seguida de manutenção com rituximabe vs. espera vigilante
Horizonte temporal	<i>Life-time</i> (horizonte de vida - 40 anos)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos em saúde
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade Anos de vida ganhos
Estimativas de efetividade	Ensaio clínico desenvolvido por Ardeshta <i>et al.</i> , 2014, ClinicalTrials.gov número, NCT00112931
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 particionada
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria.

7.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não foi disponibilizado previamente em protocolo.

População-alvo

As características da coorte padrão de pacientes foram baseadas em dados do estudo desenvolvido por Ardeshta *et al.*, 2014. Resumidamente, a idade mediana dos

pacientes em ambos os grupos (rituximabe e espera vigilante) foi de 60 anos, sendo 40% dos pacientes do sexo masculino.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Intervenção e comparadores

O regime de tratamento consistiu em:

- Braço indução com rituximabe: 375 mg/m² de superfície corpórea uma vez por semana, totalizando 4 semanas.
- Braço manutenção com rituximabe: terapia de indução descrita anteriormente seguida de 12 infusões de rituximabe (375 mg/m² de superfície corpórea) administradas a cada 2 meses de intervalos, durante 2 anos ou até a progressão.
- Braço espera vigilante: nenhum tratamento ativo

Considerou-se a área de superfície corpórea de 1,75m². Este parâmetro foi variado nas análises de sensibilidade.

Horizonte temporal, ciclos e taxa de desconto

A duração do ciclo foi mensal e o horizonte de tempo do modelo foi *life-time* (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 desfechos em saúde 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 da avaliação econômica

Considerando a disponibilidade das curvas de sobrevida para as intervenções em análise, reportadas no estudo de Ardesna *et al.*, 2014, uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU). Este tipo de análise é frequentemente utilizada para informar as decisões de reembolso de medicamentos oncológicos considerando a relevância dos desfechos de progressão e morte, além do formato de dados usualmente reportados que permitem que as curvas de sobrevida sejam extrapoladas para o horizonte temporal da análise através de distribuições paramétricas.

A PartSA seguiu o modelo conceitual apresentado na **Figura 5** 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 as curvas de SLP das de SG.

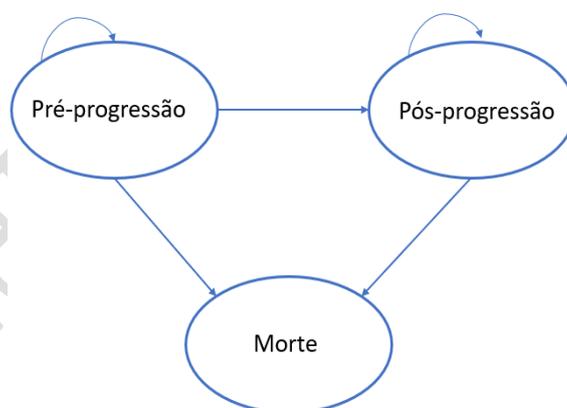


Figura 5. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade. **Fonte:** elaboração própria.

As estimativas de SG e SLP para os braços rituximabe de indução, rituximabe de manutenção e espera vigilante foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier do estudo de Ardesna *et al.*, 2014 por meio da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuição exponencial,

weibull, gompertz, log-logística, log-normal e gama generalizada, e aplicadas ao respectivo estado de saúde.

A adequação das curvas se deu por inspeção visual, considerando viabilidade clínica e priorizando o cenário mais conservador, seguido pela análise dos testes AIC/BIC. A distribuição com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) é considerada a curva de melhor ajuste (33). A SLP e SG empírica e suas extrapolações, assim como valores correspondentes de AIC/BIC, são apresentadas no **Apêndice 4**.

Efetividade e utilidade

A **Figura 6** mostra as curvas de KM e as curvas extrapoladas com melhor ajuste escolhidas para o braço espera vigilante (distribuições gompertz e lognormal para SG e SLP, respectivamente).

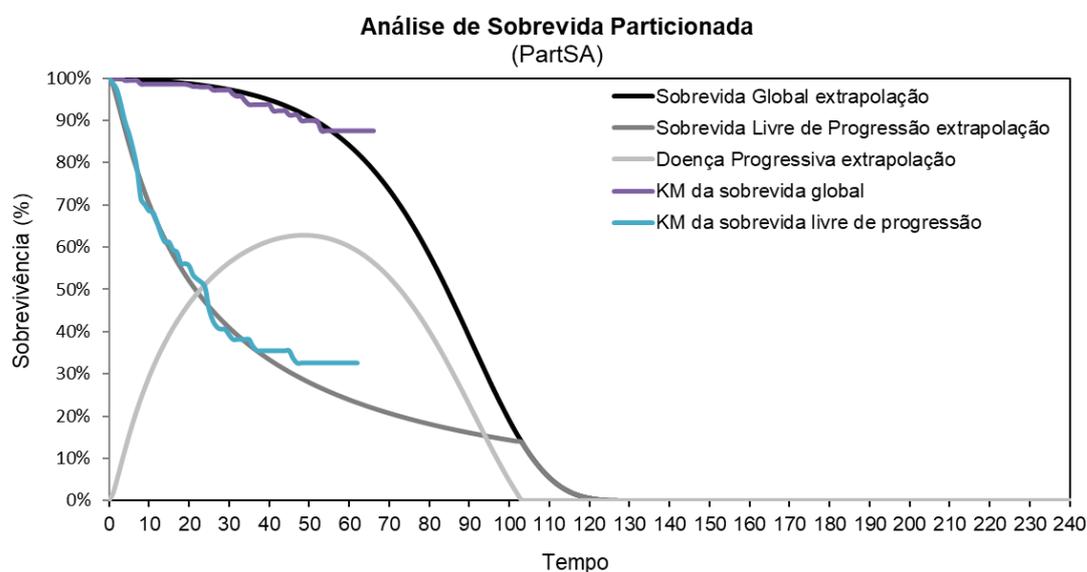


Figura 6. Curvas de KM e curvas extrapoladas para SG e SLP referente ao braço espera vigilante.
Fonte: elaboração própria.

A **Figura 7** mostra as curvas de KM e as curvas extrapoladas com melhor ajuste escolhidas para o braço indução com rituximabe (distribuições gompertz e lognormal para SG e SLP, respectivamente).

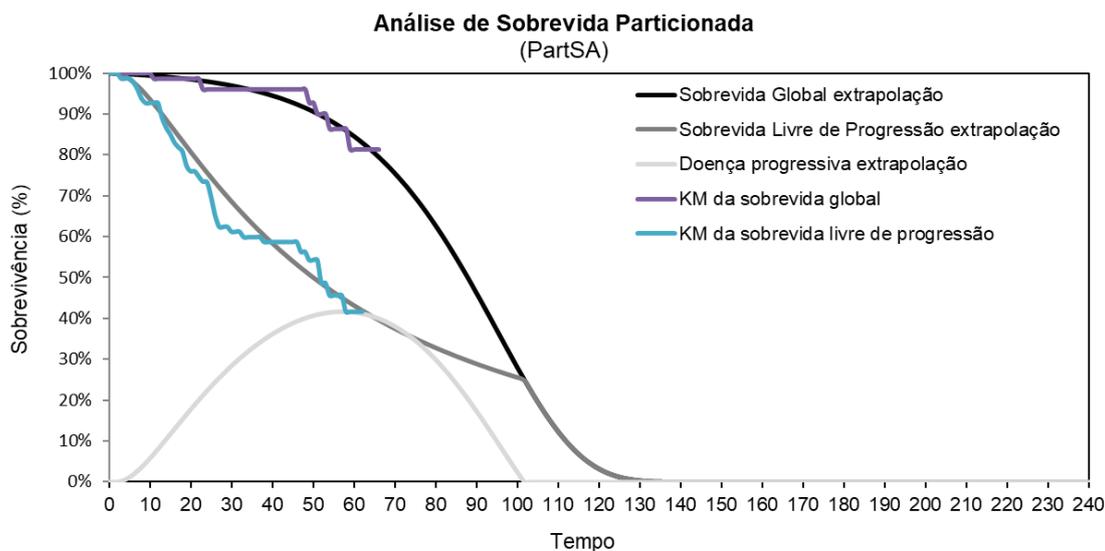


Figura 7. Curvas projetadas para indução com rituximabe. **Fonte:** elaboração própria.

A **Figura 8** mostra as curvas de KM e as curvas extrapoladas com melhor ajuste escolhidas para o braço manutenção com rituximabe (distribuições gompertz e lognormal para SG e SLP, respectivamente).

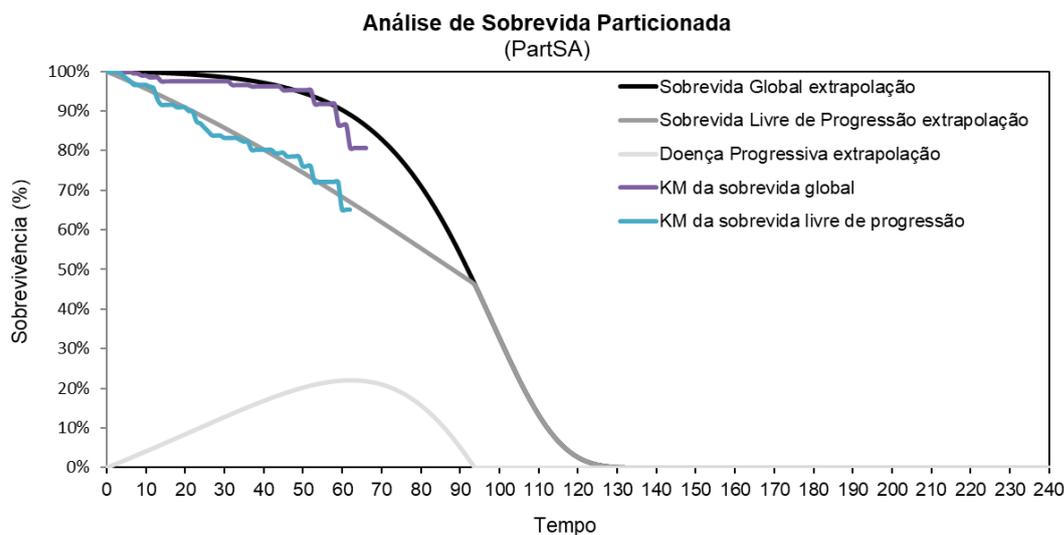


Figura 8. Curvas projetadas para manutenção com rituximabe. **Fonte:** elaboração própria.

Presumiu-se que o valor de utilidade associado ao LF assintomático seria equivalente a pacientes "livres de doença" (valor de utilidade: 0,880 com base em 27

pacientes). Usando a abordagem adotada no relatório de avaliação da tecnologia School of Health and Related Research (ScHARR), os valores de utilidade associados ao LF assintomático e à doença progressiva foram estimados em 0,8800 e 0,7363, respectivamente (34). Não foram aplicados valores de desutilidade para EAs.

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 do estado pré e pós progressão, e da terapia após a progressão do LF. Os custos do rituximabe foram calculados como produto entre o custo unitário e a dose administrada por ciclo, considerando o compartilhamento de frascos. A posologia foi determinada com base no estudo realizado por Ardesbna *et al.*, 2014 aplicada à área de superfície corporal (ASC).

Os custos dos medicamentos foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS) (35). Foi aplicado o menor custo de aquisição identificado nos últimos 18 meses (busca realizada em 30 de novembro de 2023).

Para o caso-base, somou-se ao custo de aquisição do rituximabe, o custo do procedimento “03.04.03.023-6 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR- 1ª LINHA SIGTAP”, considerando texto da portaria. Na indução, considerou-se o procedimento uma vez para as quatro infusões semanais (dentro do período de um mês); para a manutenção, considerou-se o procedimento uma vez a cada infusão (a cada dois meses, por 2 anos ou até a progressão). Análises de cenários foram realizadas considerando apenas o custo de aquisição de rituximabe BPS, sem incidir o custo do procedimento no tratamento (**Apêndice 6**).

O acompanhamento dos pacientes com LF incluiu exame clínico, exame laboratorial e tomografia computadorizada (TC) na fase de acompanhamento. Os custos unitários das consultas e exames foram retirados da Tabela SIGTAP, e as frequências foram as recomendadas em diretrizes clínicas. 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 de Ardesbna et al. (2014).

Os parâmetros do modelo estão dispostos na **Tabela 1** e os custos detalhados foram apresentados no **Apêndice 5**.

Tabela 1. Parâmetros do modelo.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Função de Distribuição	Fonte
Taxa de desconto	0,050	0,0450	0,0550	Beta	Premissa
Fator de correção custos	1,00	1,0000	2,8000	Gama	Premissa
Area sup. corporea (Dubois)	1,75	1,5750	1,9250	Gama	Premissa
Utilidade pre progressão	0,880	0,7920	0,9680	Beta	Prettyjohns et al. (2018) (36)
Utilidade pós progressão	0,736	0,6627	0,8099	Beta	Prettyjohns et al. (2018) (36)
Custo Rituximabe indução	R\$ 5.889,95	5300,9528	6478,9423	Gama	SIGTAP + BPS
Custo Rituximabe manutenção	R\$ 976,24	878,6191	1073,8678	Gama	SIGTAP + BPS
Custo Espera vigilante	-	0,0000	0,0000	Gama	Premissa
Custo EA Rituximabe indução	R\$ 28,06	25,2531	30,8648	Gama	SIGTAP, Ardeshta et al. (2014)
Custo EA Rituximabe manutenção	R\$ 42,97	38,6687	47,2618	Gama	SIGTAP, Ardeshta et al. (2014)
Custo EA Espera vigilante	-	0,0000	0,0000	Gama	Premissa
Custo pre progressao	R\$ 78,32	70,4888	86,1529	Gama	SIGTAP
Custo pos progressao	R\$ 1.028,68	925,8118	1131,5478	Gama	SIGTAP

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:

- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, 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.

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. 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, foram elaborados gráficos de dispersão representando o plano de custo-efetividade incremental.

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.

7.2 Resultados

Resultados determinísticos

No caso-base, a indução com rituximabe se apresentou como a tecnologia dominante, reduzindo os custos em R\$ 8.538, e com benefícios incrementais de 0,34 AVAQ (**Tabela 2**) quando comparada com a espera vigilante. Já o tratamento de manutenção com rituximabe foi associado a custos incrementais da ordem de R\$ 2.748 por paciente, e AVAQ incremental de 0,71 comparado à espera vigilante, resultando em RCUI de R\$ 3.885/AVAQ. Apesar do custo superior do tratamento medicamentoso, a utilização do rituximabe – indução quanto manutenção – reduziu os custos totais da análise por retardar a progressão da doença, e consequentemente, reduzir custos com a progressão (**Figura 9**). Da mesma forma, por proporcionar maior permanência no estado livre de progressão, o tratamento com rituximabe foi associado a benefícios em termos de qualidade de vida mesmo sem alterações significativas na sobrevida global (**Figura 10**). Na análise de cenário, ao considerar apenas custo de aquisição do rituximabe (BPS), ambas as intervenções se tornam dominantes – menor custo e maior benefício que a espera vigilante (**Apêndice 6**).

Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI por paciente.

Intervenção	Custo total (R\$)	AVAQ	AV	Custo incremental (R\$)	AVAQ incremental	AV incremental	RCUI (R\$/AVAQ)	RCEI (R\$/AV)
Espera vigilante	39.577	4,57	5,69	-	-	-	-	-
Rituximabe indução	31.039	4,92	5,87	-8.538	0,34	0,18	Dominante	Dominante
Rituximabe manutenção	42.325	5,28	6,14	2.748	0,71	0,45	3.885	6.081

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

Comparativo de custos (R\$)

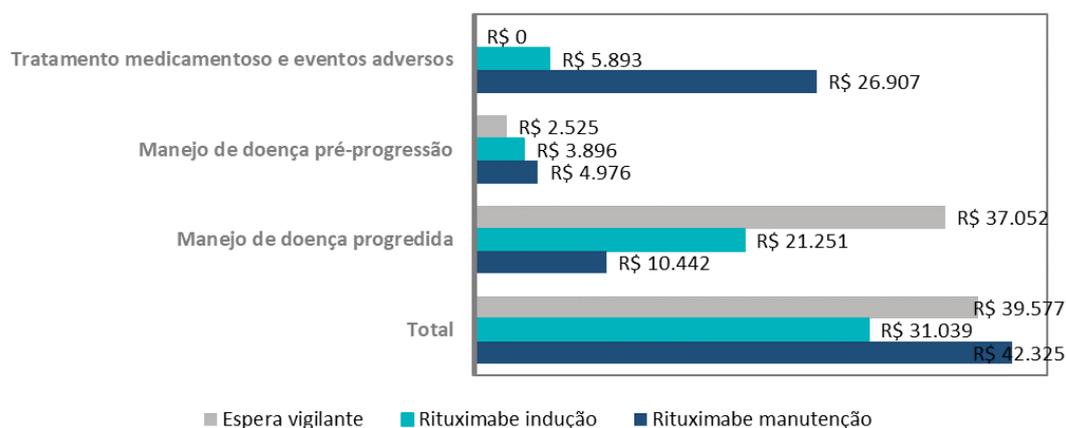


Figura 9. Comparativo de custos para as intervenções avaliadas na ACE. Fonte: Elaboração própria.

Efetividade comparativa (anos de vida)

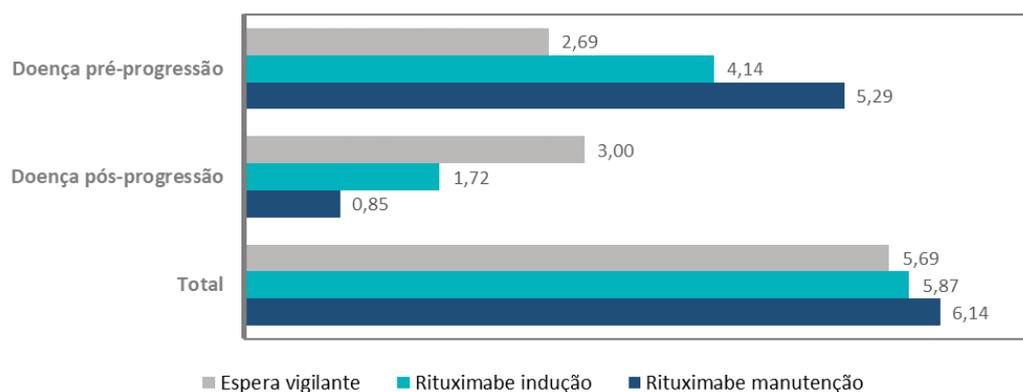


Figura 10. Eficácia comparativa em anos de vida por estado de saúde das intervenções avaliadas na ACE. Fonte: Elaboração própria.

Resultados das análises de sensibilidade probabilística

Na Figura 11 é representado o plano de custo-efetividade, mostrando que na maior parte das simulações, o tratamento de indução com rituximabe permanece como alternativa dominante (menor custo e maior efetividade). Já o tratamento de manutenção foi associado a melhorias em AVAQ em todos os cenários, e na maior parte dos cenários (72,2%), com incremento de custos.

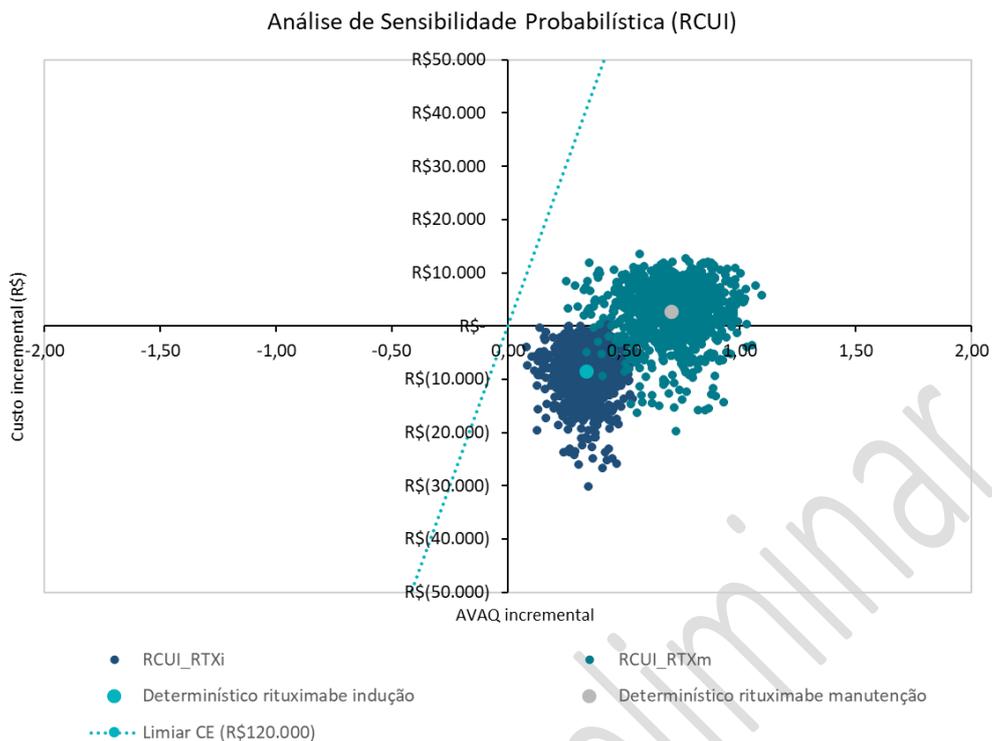


Figura 11. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA. **Fonte:** elaboração própria.

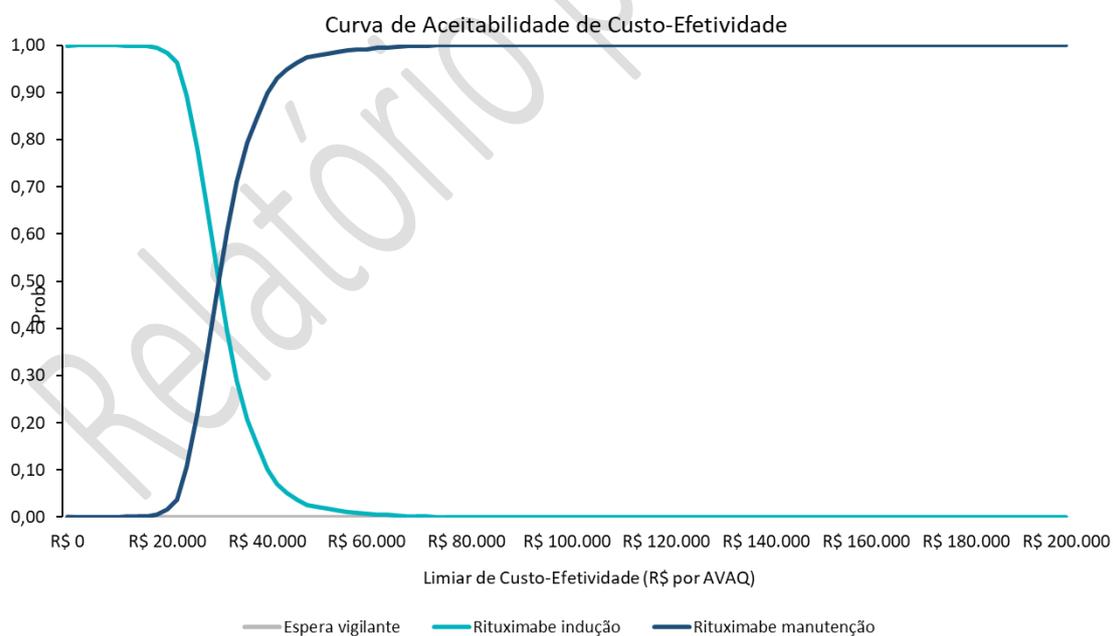


Figura 12. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA. **Fonte:** elaboração própria.

Resultados das análises de sensibilidade determinísticas

Em nenhuma das análises de cenários, os tratamentos com rituximabe foram associados a maiores custos que a espera vigilante. O parâmetro de maior impacto foi a aplicação do fator de correção (2,8) para custos e os valores de utilidade nos estados pré e pós progressão (**Figura 13**).

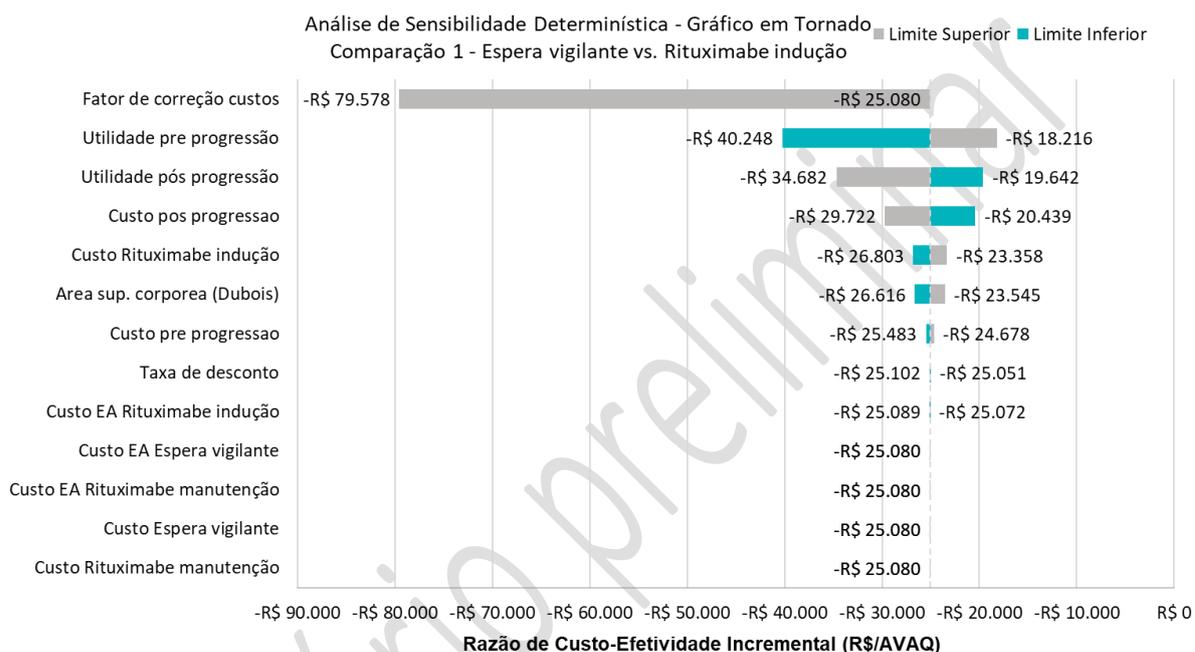


Figura 13. Análise de sensibilidade determinística para a comparação rituximabe indução vs. espera vigilante. **Fonte:** elaboração própria.

Já para a comparação entre espera vigilante e o rituximabe manutenção, o uso do fator de correção de 2,8 para custos do SIGTAP pode reduzir os custos do braço intervenção, uma vez que o fator aumenta os custos de acompanhamento e tratamento da doença progressiva e assim, o rituximabe passa a ser a opção mais econômica (**Figura 14**).

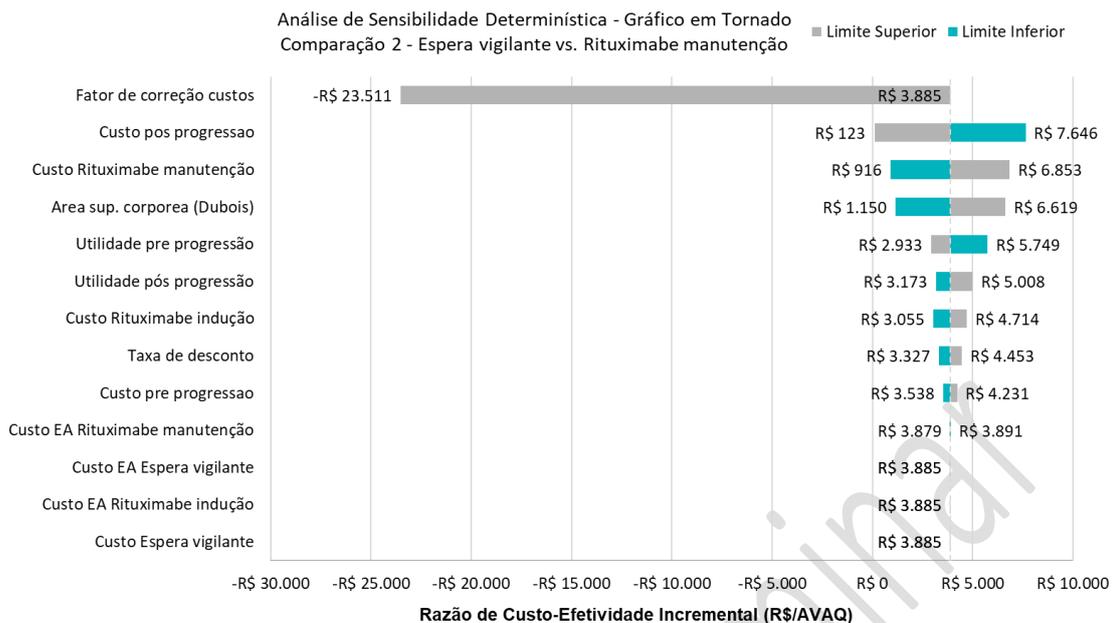


Figura 14. Análise de sensibilidade determinística para a comparação rituximabe indução vs. espera vigilante. **Fonte:** elaboração própria.

7.3 Conclusões e limitações da avaliação econômica

O uso do rituximabe parece resultar em benefício clínico e econômico na comparação com a espera vigilante. Dessa forma, a avaliação econômica sugere que rituximabe seja custo-efetivo para a indicação avaliada. 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 ii) estimativas de proporção de utilização de recursos foram obtidas de estudos internacionais pela ausência destes dados para o Brasil.

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 (37). 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** (32).

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

População-alvo	Pacientes com LF assintomáticos e elegíveis à espera vigilante como primeira linha de tratamento
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Rituximabe indução Rituximabe manutenção Espera vigilante
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.

8.1 Métodos

População

A população foi calculada considerando a estimativa epidemiológica, uma vez que não foram identificados dados de demanda aferida que se aproximasse da população elegível. Para o cálculo partiu-se da projeção da população brasileira do IBGE e da estimativa de novos casos de LNH entre homens (6,31 a cada 100.000) e mulheres (5,07 a cada 100.000), divulgada pelo INCA para o ano de 2022(38).

A partir deste valor, aplicou-se o percentual (8,35%) de casos de linfoma folicular dentre os pacientes com LNH diagnosticados e tratados no SUS de acordo a média dos valores identificados nos estudos de Martins *et al.*, 2020 (9%) e Gouveia *et al.*, 2011 (7,7%)(39,40). Em seguida, aplicou-se a taxa de 6,2% referente aos pacientes com LF que receberam indicação de espera vigilante como primeira linha de tratamento, de acordo com o estudo de Assis-Mendonça (2018)(41) (**Quadro 10**).

Uma vez que se trata de estimativa de casos incidentes (novos casos), novos pacientes foram somados ao cálculo ano a ano, e o número final de pacientes elegíveis foi ajustado pela aplicação das taxas de progressão e de óbito para cada intervenção

recebida obtidas nas curvas de KM do ensaio clínico e descritas anteriormente na avaliação de custo-efetividade (Quadro 11).

Quadro 10. Estimativa de pacientes incidentes por ano.

Especificação da população	2025	2026	2027	2028	2029
Pop. IBGE	207.849.630	209.071.355	210.237.344	211.346.141	212.397.242
Incidência linfoma não Hodgkin (INCA)	11.827	11.896	11.963	12.026	12.085
%LF dentre LNH SUS	988	993	999	1.004	1.009
Espera vigilante como 1ª linha	61	62	62	62	63
População elegível	61	62	62	62	63

Fonte: elaboração própria.

Quadro 11. Estimativa da população elegível para os anos de 2025 – 2029.

Pacientes elegíveis ^a	2025	2026	2027	2028	2029
1º ano (sem progressão)	61	40	31	22	20
2º ano (sem progressão)		62	41	31	22
3º ano (sem progressão)			62	41	31
4º ano (sem progressão)				62	41
5º ano (sem progressão)					63
Total de pacientes elegíveis (sem progressão)	61	102	133	156	177

^a Foram aplicadas taxas de óbito e progressão do grupo espera vigilante. Fonte: Elaboração própria.

Market share

O *market share* representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia dentro a população elegível. O cenário atual – no qual o rituximabe não está disponível – foi comparado a dois cenários propostos. No cenário proposto 1, considerou-se que o rituximabe seria incorporado apenas como terapia de indução, com uma taxa de difusão crescente de 10% ao ano. No cenário proposto 2, considerou-se que o rituximabe seria incorporado como terapia de indução com taxa de difusão crescente de 10% ano, e a terapia de manutenção com taxa de difusão crescente de 5% ao ano, conforme mostrado na

Tabela 3.

Relatório preliminar

Tabela 3. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
Espera vigilante	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Rituximabe indução	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rituximabe manutenção	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário alternativo 1					
Espera vigilante	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Rituximabe indução	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Rituximabe manutenção	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário alternativo 2					
Espera vigilante	85,0%	70,0%	55,0%	40,0%	25,0%
Rituximabe indução	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Rituximabe manutenção	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%

Fonte: Elaboração própria.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS na AIO.

Horizonte temporal

Foi feita uma AIO com horizonte temporal de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas do MS (37).

Custos

Todos os custos foram apresentados no **Apêndice 5** e compreendem custos de tratamento e acompanhamento.

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 7**).

Tabela 4. Parâmetros aplicados na análise de impacto orçamentário

Parâmetros	Utilizado	Determinístico	Min	Max
Fator de correção para custos	1,000000	1,000	1,0000	2,8000
Taxa Espera vigilante SLP 12 meses	0,658981	0,659	0,527	0,791
Taxa Espera vigilante SLP 24 meses	0,504854	0,505	0,404	0,606
Taxa Espera vigilante SLP 36 meses	0,364078	0,364	0,291	0,437
Taxa Espera vigilante SLP 48 meses	0,325243	0,325	0,260	0,390
Taxa Rituximabe indução SLP 12 meses	0,926666	0,927	0,741	1,112
Taxa Rituximabe indução SLP 24 meses	0,732998	0,733	0,586	0,880
Taxa Rituximabe indução SLP 36 meses	0,598114	0,598	0,478	0,718
Taxa Rituximabe indução SLP 48 meses	0,562245	0,562	0,450	0,675
Taxa Rituximabe manutenção SLP 12 meses	0,958738	0,959	0,767	1,150
Taxa Rituximabe manutenção SLP 24 meses	0,868932	0,869	0,695	1,043
Taxa Rituximabe manutenção SLP 36 meses	0,822816	0,823	0,658	0,987
Taxa Rituximabe manutenção SLP 48 meses	0,785194	0,785	0,628	0,942
Taxa Espera vigilante órbita 12 meses	0,013437	0,013	0,011	0,016
Taxa Espera vigilante órbita 24 meses	0,020419	0,020	0,016	0,025
Taxa Espera vigilante órbita 36 meses	0,062076	0,062	0,050	0,074
Taxa Espera vigilante órbita 48 meses	0,100325	0,100	0,080	0,120
Taxa Rituximabe indução órbita 12 meses	0,013699	0,014	0,011	0,016
Taxa Rituximabe indução órbita 24 meses	0,039608	0,040	0,032	0,048
Taxa Rituximabe indução órbita 36 meses	0,039608	0,040	0,032	0,048
Taxa Rituximabe indução órbita 48 meses	0,039608	0,040	0,032	0,048
Taxa Rituximabe manutenção órbita 12 meses	0,014503	0,015	0,012	0,017
Taxa Rituximabe manutenção órbita 24 meses	0,024425	0,024	0,020	0,029
Taxa Rituximabe manutenção órbita 36 meses	0,033670	0,034	0,027	0,040
Taxa Rituximabe manutenção órbita 48 meses	0,046845	0,047	0,037	0,056
Custo acompanhamento Espera vigilante	939,85	939,850	751,88	1127,82
Custo tratamento Rituximabe indução ano 1	5889,95	5889,950	4711,96	7067,94
Custo acompanhamento Rituximabe indução	939,85	939,850	751,88	1127,82
Custo tratamento Rituximabe manutenção ano 1	17604,87	17604,870	14083,90	21125,84
Custo tratamento Rituximabe manutenção ano 2	11714,92	11714,920	9371,94	14057,90
Custo acompanhamento Rituximabe manutenção	939,85	939,850	751,88	1127,82
Custo acompanhamento progressão	12344,16	12344,158	9875,33	14812,99
Incidência linfoma não Hodgkin (INCA)	0,000057	0,0000569	0,0000	0,0001
%LF dentre LNH SUS	0,083500	0,0835	0,0770	0,0900
“Watch and wait” como 1ª linha	0,062000	0,062	0,0496	0,0744

Fonte: Elaboração própria.

8.2 Resultados

Resultados da análise principal

Para o cenário alternativo 1, a incorporação do rituximabe para tratamento de indução aumentaria os custos, resultando num impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 198.590,00 (Tabela 5 e Figura 15). No cenário alternativo 2, o impacto orçamentário incremental acumulado atinge R\$ 1.123.700,00 (Tabela 6 e Figura 16). Apesar de reduzir custos com o acompanhamento e tratamento da doença progressiva, o curto horizonte temporal da AIO não permite que sejam observadas economias com a incorporação do tratamento.

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental anual para o cenário alternativo 1 (apenas rituximabe indução incorporado) considerando custos de tratamento e acompanhamento.

Intervenção	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário atual						
Espera vigilante	57.544	343.386	733.231	1.192.078	1.651.606	3.977.844
Rituximabe indução	0	0	0	0	0	0
Rituximabe manutenção	0	0	0	0	0	0
Total	57.544	343.386	733.231	1.192.078	1.651.606	3.977.844
Cenário alternativo 1						
Espera vigilante	51.789	303.259	619.549	958.547	1.251.639	3.184.784
Rituximabe indução	41.816	93.964	168.089	273.820	413.961	991.651
Rituximabe manutenção	0	0	0	0	0	0
Total	93.606	397.223	787.639	1.232.367	1.665.600	4.176.435
Impacto orçamentário incremental	36.062	53.837	54.407	40.289	13.994	198.590

Fonte: Elaboração própria.

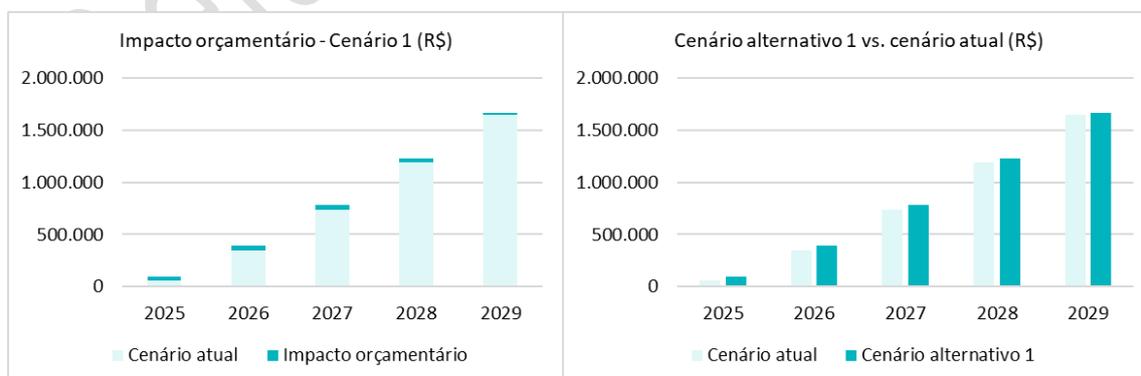


Figura 15. Análise de impacto orçamentário para o cenário 1 considerando custos de tratamento e acompanhamento. Fonte: Elaboração própria.

Tabela 6. Impacto orçamentário incremental anual para o cenário alternativo 2 (rituximabe indução e manutenção incorporadas) considerando custos de tratamento e acompanhamento.

Intervenção	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário atual						
Espera vigilante	57.544	343.386	733.231	1.192.078	1.651.606	3.977.844
Rituximabe indução	0	0	0	0	0	0
Rituximabe manutenção	0	0	0	0	0	0
Total	57.544	343.386	733.231	1.192.078	1.651.606	3.977.844
Cenário alternativo 1						
Espera vigilante	48.912	283.196	562.708	841.782	1.051.656	2.788.253
Rituximabe indução	41.816	93.964	168.089	273.820	413.961	991.651
Rituximabe manutenção	56.771	152.363	255.556	367.608	489.342	1.321.640
Total	147.500	529.523	986.353	1.483.209	1.954.959	5.101.545
Impacto orçamentário	89.956	186.137	253.122	291.132	303.353	1.123.700

Fonte: Elaboração própria.

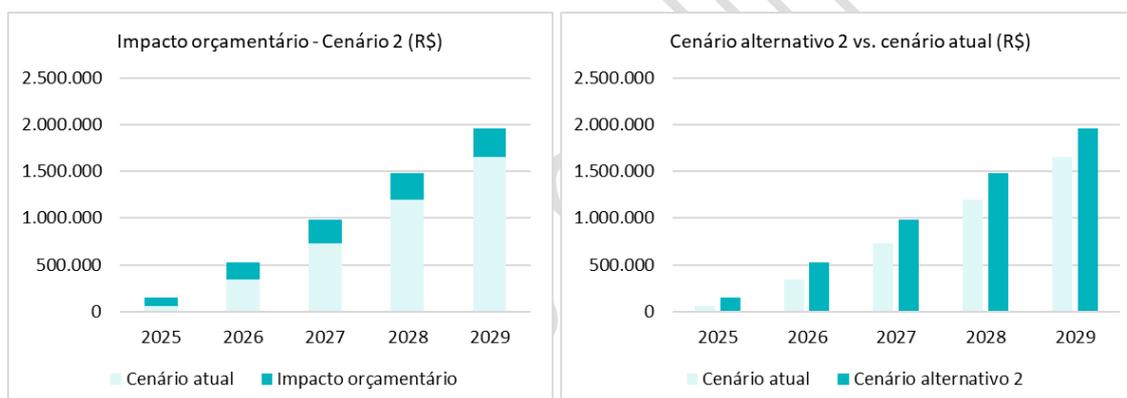


Figura 16. Análise de impacto orçamentário para o cenário 2 considerando custos de tratamento e acompanhamento. Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da AIO considerando apenas custo de aquisição dos tratamentos estão apresentados no **Apêndice 7**.

8.3 Conclusões e limitações sobre análise de impacto orçamentário

A incorporação do rituximabe foi associado a um impacto orçamentário incremental acumulado ao longo de cinco anos em R\$ 198.590 num cenário onde apenas a terapia de indução estaria disponível e em R\$ 1.123.700 num cenário onde, tanto terapia de indução, quanto terapia de manutenção estariam disponíveis.

Como toda análise baseada em modelos, limitações são esperadas. Nesta análise de impacto orçamentário, a principal limitação deve-se à 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.

Relatório preliminar

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 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. Entretanto, rituximabe está disponível no SUS para outras indicações, de forma que a implementação desta tecnologia no contexto do LF não deve enfrentar barreiras logísticas. A viabilidade da intervenção pode ser comprometida pelas estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apresentadas, com necessidade de grande incremento de recursos para aquisição do rituximabe.

11. 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 é menos agressivo aos pacientes e possibilita maior longevidade.

12. 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 independente do estágio inicial, sem sintomas e sem critérios de tratamento imediato. 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 independente do estágio, sem sintomas e sem critérios de tratamento imediato.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
Odronextamab	anticorpo monoclonal anti-CD20	IV	2 ensaios Fase 3a (5,6)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: não avaliado

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. a - recrutando

Os dois ensaios clínicos com o medicamento odronextamab são de fase 3, ambos iniciados em 2023 e com previsão de finalização em 2029 e 2030. Nenhum deles apresenta centro de pesquisa no Brasil. Importante ressaltar que ambos incluíram pacientes com linfoma folicular com grau de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) entre 0 e 2, ou seja, pacientes sem sintomas totalmente ativo (grau 0), restrição de atividades físicas extenuantes; mas ambulante e capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (grau 1) e até pacientes capazes de realizar todos os auto cuidados mas incapaz de atividades laborais em pé por aproximadamente 50% das horas em que está acordado (5,6,7).

Referências da 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/NCT06091254>.
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 26 fevereiro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06097364>.
7. ECOG. Disponível em: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>

13. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada por rituximabe para o tratamento de pacientes com LF assintomáticos, independentemente do estágio inicial foi encontrado uma avaliação do NICE (Inglaterra). Não foram encontradas avaliações do rituximabe para pacientes com LF assintomáticos, independentemente do estágio inicial no SMC (Escócia), CADTH (Canadá), PBAC (Austrália) e ANMAT (Argentina) (**Quadro 13**). O NICE (42) recomenda a terapia de indução com rituximabe para pessoas com LF em estágio avançado (estágios III e IV) que são assintomáticos.

Quadro 13. Recomendações de agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra) (42)	recomendou a terapia de indução com rituximabe para pessoas com LF em estágio avançado (estágios III e IV) que são assintomáticos.
SMC (Escócia)	Não identificada
CADTH (Canadá)	Não identificada
PBAC (Austrália)	Não identificada
ANMAT (Argentina)	Não identificada

Fonte: elaboração própria.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi identificado um ECR sobre o uso de rituximabe em monoterapia para pacientes com LF assintomático de baixa carga tumoral independentemente do estágio inicial. O tratamento imediato com rituximabe em monoterapia – seja apenas com indução, ou com indução seguida de manutenção – retarda significativamente a progressão da doença em comparação com uma abordagem de espera vigilante. Não houve diferença na sobrevida global entre os grupos. A indução com rituximabe pode ser realizada sem redução na qualidade de vida. Os pacientes que receberam rituximabe de manutenção apresentaram melhoras em alguns aspectos relacionados à qualidade de vida em relação àqueles em espera vigilante. Os 18 eventos adversos reportados no grupo rituximabe foram totalmente resolvidos.

Em análise de sobrevida particionada com horizonte temporal de 40 anos (*lifetime*), o tratamento de indução com rituximabe se apresentou como a intervenção dominante, reduzindo os custos em R\$ 8.538, e com benefícios incrementais de 0,34 AVAQ quando comparado à espera vigilante. Já o tratamento de manutenção com rituximabe foi associado a custos incrementais da ordem de R\$ 2.748 por paciente, e AVAQ incremental de 0,71 comparado à espera vigilante, resultando em RCUI de R\$ 3.885/AVAQ. Apesar dos custos superiores relacionados ao tratamento medicamentoso, a utilização do rituximabe – indução ou manutenção – retardou a progressão da doença, e consequentemente, reduziu custos com tratamento e monitoramento da progressão. Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas mostraram robustez dos resultados.

A incorporação do rituximabe estaria relacionada a um impacto orçamentário incremental acumulado ao longo de cinco anos de R\$ 198.590,00 num cenário onde apenas a terapia de indução estaria disponível e de R\$ 1.123.700 num cenário com disponibilização dos tratamentos de indução e manutenção.

Em conclusão, o rituximabe pode ser considerado no tratamento de pacientes com LF assintomático e de baixa carga tumoral, com um perfil de segurança aceitável. Além disso, de acordo com as premissas utilizadas na avaliação econômica observou-se que os tratamentos com rituximabe podem ser custo-efetivos se utilizados no SUS em comparação com a conduta de espera vigilante.

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 que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do rituximabe em monoterapia para pacientes com LF assintomáticos, independentemente do estágio inicial (sem critérios de tratamento imediato). Apesar das evidências apresentadas e do potencial benefício em termos de sobrevida livre de progressão, discutiu-se que a recomendação de tratamento para pacientes assintomáticos ainda é controversa na prática clínica e entre as diretrizes internacionais, e que se deve considerar, sobretudo, os riscos e benefícios do tratamento sistêmico precoce. Além disso, as evidências demonstraram não haver benefícios na sobrevida global e com resultados limitados na melhora da qualidade de vida, ao passo que a sobrevida livre de progressão pode não ser um desfecho prioritário para decisão de tratamento no contexto do linfoma folicular, tendo em vista a sua natureza semi-objetiva.

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: cytomorphic 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 Follicular [Internet]. 2014. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt1051_10_10_2014.html
10. Bosga-Bouwer AG, van den Berg A, Haralambieva E, de Jong D, Boonstra R, Kluin P, et al. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol*. 2006 May;37(5):528–33.
11. Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011 Sep;96(9):1327–34.
12. Katzenberger T, Ott G, Klein T, Kalla J, Müller-Hermelink HK, Ott MM. Cytogenetic Alterations Affecting BCL6 Are Predominantly Found in Follicular Lymphomas Grade 3B with a Diffuse Large B-Cell Component. *Am J Pathol*. 2004;165(2):481.
13. Bierman PJ. Natural history of follicular grade 3 non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2007 Sep;19(5):433–7.
14. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):516–22.
15. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES DVJ. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. 1988;25(2 Suppl 2):11–6.

16. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3848–53.
17. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1;64(3):928–34.
18. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3843–51.
19. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Dec 1;51(5):1219–27.
20. Avilés A, Delgado S, Fernández R, Talavera A, Neri N, Huerta-Guzmán J. Combined therapy in advanced stages (III and IV) of follicular lymphoma increases the possibility of cure: results of a large controlled clinical trial. *Eur J Haematol*. 2002;68(3):144–9.
21. Avilés A, Diaz-Maqueo JC, Sánchez E, Córtes HD, Ayala JR. Long-term results in patients with low-grade nodular non-Hodgkin's lymphoma. A randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy alone. *Acta Oncol*. 1991;30(3):329–33.
22. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110–7.
23. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Warden J, Stevens L, Pocock CF, et al. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. *Blood*. 2010 Nov 19;116(21):6–6.
24. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3848–53.
25. DrugBank Online. Rituximab: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. [cited 2022 Nov 16]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00073>
26. 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>
27. 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>
28. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424–35.
29. Martinelli G, Schmitz SFH, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4480–4.
30. Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4416–23.
31. 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.
32. 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.
 33. Woods BS, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? *Value in Health*. 2020 Dec;23(12):1613–21.
 34. Prettyjohns M, Hoskin P, McNamara C, Linch D. The cost-effectiveness of immediate treatment or watch and wait with deferred chemotherapy for advanced asymptomatic follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Jan 26;180(1):52–9.
 35. Banco de Preços em Saúde (BPS) — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
 36. Prettyjohns M, Hoskin P, McNamara C, Linch D. The cost-effectiveness of immediate treatment or watch and wait with deferred chemotherapy for advanced asymptomatic follicular lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2018 Jan 26;180(1):52–9.
 37. 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
 38. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. 2019. ESTIMATIVA 2020. Incidência de Câncer no Brasil.
 39. Martins DP, Correa-Netto NF, Melo N, Loggetto SR, de Liberal MMC. Overview of lymphoma diagnosis in Brazilian public health system patients: Open data analysis for health care planning. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022 Jan;44(1):40–8.
 40. 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):317–317.
 41. Assis-Mendonça GR, Crepaldi AH, Delamain MT, Moreira AH, Costa FD, Lima VCC de, et al. Characteristics of follicular and mantle cell lymphoma in Brazil: prognostic impact of clinical parameters and treatment conditions in two hospitals. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 Oct;40(4):343–53.
 42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Recommendations | Non-Hodgkin’s lymphoma: diagnosis and management | Guidance [Internet]. [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/chapter/recommendations>
 43. 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>
 44. 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>
 45. 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>
 46. 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>

47. 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>
48. 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>
49. 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/>
50. 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.
51. 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).
52. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 17;328(7454):1490.
53. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e I Estratégicos D 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.

Relatório preliminar

Lista de figuras dos apêndices

Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	78
Figura A 2. Risco de viés por estudo e desfecho.	84
Figura A 3. Curvas de sobrevida global estimadas para espera vigilante com base no estudo Ardeshta et al. (2014).	90
Figura A 4. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para espera vigilante com base no estudo Ardeshta et al. (2014).	90
Figura A 5. Curvas de sobrevida global estimadas para rituximabe indução com base no estudo Ardeshta et al. (2014).	92
Figura A 6. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para rituximabe indução com base no estudo Ardeshta et al. (2014).	92
Figura A 7. Curvas de sobrevida global estimadas para rituximabe manutenção com base no estudo Ardeshta et al. (2014).	94
Figura A 8. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para rituximabe manutenção com base no estudo Ardeshta et al. (2014).	94
Figura A 9. AIO para o cenário proposto 1 considerando apenas custo de aquisição das tecnologias 102	
Figura A 10. AIO para o cenário proposto 2 considerando apenas custo de aquisição das tecnologias 103	

Lista de quadros dos apêndices

Quadro A 1. Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no PubMed.....	72
Quadro A 2. Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no Embase.....	73
Quadro A 3. Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no PubMed	73
Quadro A 4. Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no Embase.	74
Quadro A 5. Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos	78
Quadro A 6. Caracterização do ensaio clínico randomizado selecionado pela busca estruturada.	83
Quadro A 7. Lista de cânceres secundário.	85
Quadro A 8. Qualidade de vida no início do estudo e no mês 7 da randomização.	85
Quadro A 9. AIC/BIC e parâmetros das curvas estimados para SG e SLP do braço espera vigilante.	91
Quadro A 10. AIC/BIC e parâmetros das curvas estimados para SG e SLP do rituximabe indução.	93
Quadro A 11. AIC/BIC e parâmetros das curvas estimados para SG e SLP do rituximabe manutenção.....	95
Quadro A 12. Custos de tratamento e eventos adversos utilizado nas avaliações econômicas	96
Quadro A 13. Custos da doença pré progressão, por ciclo	96
Quadro A 14. Custos da doença pós progressão, por ciclo	98

Lista de tabelas dos apêndices

Tabela A 1. Custos, desfechos e RCEI por paciente considerando apenas custo de aquisição BPS para rituximabe.	101
Tabela A 2. AIO para o cenário proposto 1 considerando apenas custo de aquisição das tecnologias 102	
Tabela A 3. AIO para o cenário proposto 2 considerando apenas custo de aquisição das tecnologias 102	

APÊNDICE 1 - Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por indivíduos com LF assintomático, independentemente do estágio inicial.

Em reunião de escopo, os especialistas também destacaram o subgrupo de pacientes de interesse (pacientes em estágio 3 e 4), que poderiam se beneficiar desta tecnologia. Assim, caso esse subgrupo seja relatado nos estudos, também será analisado e apresentado por análise de subgrupo no relatório.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o rituximabe em monoterapia. 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.

Tratamento inicial: A dosagem recomendada de rituximabe usado como monoterapia para pacientes adultos é de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrada como infusão intravenosa uma vez por semana, por quatro semanas.

Retratamento após recidiva: Pacientes que tenham respondido inicialmente a 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.

Tratamento de manutenção: 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).

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).

Comparadores

O comparador avaliado neste PTC é a espera vigilante.

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 (43). A definição de cada um deles é apresentado a seguir:

Primários:

- Sobrevida Global (SG): definido como o tempo que 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 (44).
- 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 (45).
- 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 (46).
- 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 (47).

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 (48).
- 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 (48):
 - **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. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

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 e rituximabe, filtros de busca para ECR e revisões sistemáticas também foram usados para capturar estudos potencialmente relevantes.

Para o Pubmed e EMBASE, foram combinados os termos “follicular lymphoma” e “Rituximab”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar ECR (49). Esta estratégia de busca objetivou recuperar todos os ECR que compararam o rituximabe em monoterapia vs. espera vigilante em pacientes com LF assintomático, independentemente do estágio inicial.

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 Rituximab/	17,998
32	29 and 30 and 31	466

Fonte: elaboração própria.

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 rituximab/	99,833
33	30 and 31 and 32	1,142

Fonte: elaboração própria.

Para Pubmed e EMBASE foram combinados os temas “follicular lymphoma” e “Rituximab”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar RS (49). Está estratégia de busca objetivou recuperar todas as RS que compararam o rituximabe em monoterapia vs. espera vigilante em pacientes com LF assintomático, independentemente do estágio inicial.

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 psychlit).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 Rituximab/	17,998
39	36 and 37 and 38	27

Fonte: elaboração própria.

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 rituximab/	99,833
35	32 and 33 and 34	160

Fonte: elaboração própria.

Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importando para o Rayyan®, onde duplicatas foram identificadas e removidas (50). 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) (51). 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. 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 (52), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (53). Desfechos relevantes para paciente e/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.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – Resultados da síntese de evidências

Seleção dos estudos

Foram recuperadas 1.795 publicações nas bases de dados consultadas, restando 1.468 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 1.437 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 30 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra, o que pode ser observado na figura abaixo (Figura 2). Estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados ao final deste PTC (Tabela complementar S2). Não foi identificada nenhuma RS com ou sem meta-análise que avaliou a população e as intervenções conforme a pergunta PICO estruturada.

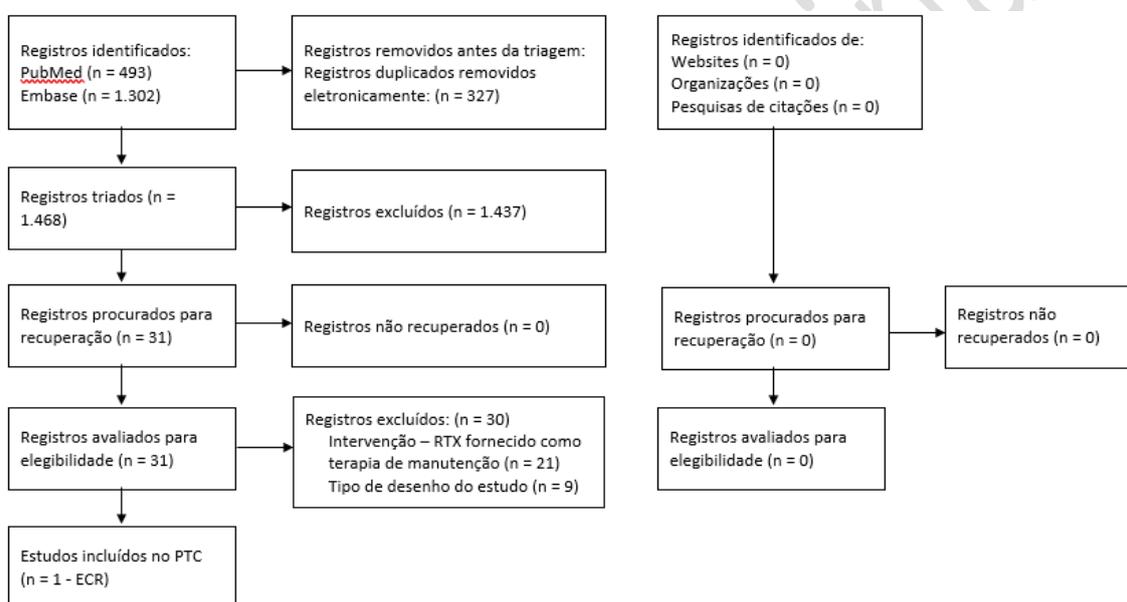


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

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/>

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
Vidal	Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção

Vidal	Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Vidal	Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Nannya	Rituximab maintenance for aggressive B cell lymphoma improves outcomes only in rituximab naive patients, results from a meta-analysis	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Vidal	Rituximab maintenance (MR) improves PFS and OS in all patients (PTS) with follicular lymphoma (FL)-individual patient data (IPD) meta-analysis	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Vidal	Individual patient data (IPD) meta-analysis of rituximab maintenance (MR) for patients (PTS) with follicular lymphoma (FL)	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Aksoy	Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: A systematic review and meta-analysis	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Bachy	Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: Long-term results of the PRIMA study	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Barta	Randomized phase 3 study in low-grade lymphoma comparing maintenance anti-CD20 antibody with observation after induction therapy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1496)	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Jaeger	Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: Results of the randomized NHL13 trial	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Zhou	Symptoms and toxicity of rituximab maintenance relative to observation following immunochemotherapy in patients with follicular Lymphoma	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Witzens-Harig	Maintenance with rituximab is safe and not associated with severe or uncommon infections in patients with follicular lymphoma: results from the phase IIIb MAXIMA study	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Nastoupil	The use and effectiveness of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma diagnosed between 2004 and 2007 in the United States	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Vitolo	Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: A phase III randomized study by the fondazione Italiana linfomi	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção

Salles	Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Van Oers	Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Martinelli	Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Hochster	Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG1496 study	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Van Oers	Rituximab maintenance therapy: A step forward in follicular lymphoma	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Anonymous	Rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma: no better than watchful waiting	Intervenção – RTX fornecido como terapia de manutenção
Miyamoto	Phase III study of watchful waiting vs. rituximab as first-line treatment in advanced stage follicular lymphoma with low tumour burden (JCOG1411, FLORA study)	Desenho do estudo
Hagemeister	'Watch and wait' as initial management for patients with follicular lymphomas: still a viable strategy?	Desenho do estudo
Lowry	Has single-agent rituximab replaced watch-and-wait for a patient with asymptomatic low-grade follicular lymphoma?	Desenho do estudo
Rueda	Has the time to come leave the "watch-and-wait" strategy in newly diagnosed asymptomatic follicular lymphoma patients?	Desenho do estudo
Dundar	Rituximab for the first-line treatment of stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma	Desenho do estudo
Boland	Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma	Desenho do estudo e população
Heinzelmann	Advanced-stage III/IV follicular lymphoma: Treatment strategies for individual patients	Intervenção
Feuerlein	First-line treatment of follicular lymphoma - A patient-oriented algorithm	Desenho do estudo
Nastoupil	Outcomes following watchful waiting for stage II-IV follicular lymphoma patients in the modern era	Desenho do estudo
Prica	Frontline rituximab monotherapy induction versus a watch and wait approach for asymptomatic advanced stage follicular lymphoma: A cost-effectiveness analysis	Desenho do estudo

Fonte: elaboração própria.

Caracterização dos estudos incluídos

Este estudo de fase III, randomizado investigou o uso de rituximabe em pacientes com LF assintomático, em estágio avançado e de baixa carga tumoral, na tentativa de retardar o início da quimioterapia ou radioterapia e explorar as alterações associadas à

qualidade de vida que esta estratégia pode trazer em comparação com uma abordagem de espera vigilante (28).

Os pacientes elegíveis para o ECR apresentavam idade ≥ 18 anos, LF de baixa carga tumoral (graus 1, 2 e 3a) estágio II, III ou IV; eram assintomáticos (sem sintomas B ou prurido intenso); e tinham um status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0–1. Os pacientes entraram no estudo até 3 meses após a biópsia diagnóstica sem tratamento prévio. Outros critérios de inclusão foram um hemograma completo quase normal (hemoglobina >100 g/L, neutrófilos $>1,5 \times 10^9$ células por L, plaquetas $>100 \times 10^9$ por L e $<5 \times 10^9$ células tumorais circulantes por L), insuficiência renal funcional ($<2 \times$ limite superior do normal por outras razões que não o linfoma), função hepática normal (hiperbilirrubinemia isolada secundária à doença de Gilbert presumida foi permitida), doença mensurável em duas dimensões sem evidência de transformação histológica e sem falência de órgão quase crítica ou compressão de órgão (por exemplo, obstrução ureteral). Baixa carga tumoral foi definida como lactato desidrogenase normal, maior massa nodal ou extranodal inferior a 7 cm, até três locais nodais contendo linfonodos com diâmetro superior a 3 cm, sem derrames serosos clinicamente significativos detectáveis por exame físico ou tomografia computadorizada e baço ampliação de até 16 cm por tomografia computadorizada. Este estudo foi supervisionado por um comitê diretor independente e um comitê independente de monitoramento de dados (28).

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para serem cuidadosamente observados (espera vigilante) até que o tratamento fosse necessário, para receber indução com rituximabe ou para receber rituximabe de manutenção. A randomização foi feita centralmente pelo *Cancer Research UK e UCL Cancer Trials Center* pela abordagem de minimização estratificada por instituição, série, estágio e idade. O programa de computador de randomização foi configurado pelo serviço de dados no *UCL Cancer Trials Centre*. O estudo não foi mascarado (28).

Os pacientes designados aleatoriamente para o grupo indução com rituximabe receberam rituximabe intravenoso (375 mg/m^2) todas as semanas durante 4 semanas (indução com rituximabe), enquanto os do grupo manutenção com rituximabe receberam a mesma indução com rituximabe seguida de 12 infusões de rituximabe administradas a cada 2 meses durante 2 anos. Nenhum outro cuidado de suporte de rotina foi recomendado no protocolo. Não foram recomendadas reduções de dose (28).

Avaliações clínicas foram realizadas por meio da análise do hemograma completo, testes de função renal e hepática, realizados no início do estudo, um mês após o início do tratamento e então a cada 2 meses durante 2 anos ou até o início do tratamento. Após 2 anos, os pacientes foram acompanhados a cada 3 meses. Tomografias computadorizadas foram feitas no início do estudo, 7 meses e 25 meses após a

randomização. Tomografias computadorizadas adicionais foram feitas aos 13 meses se o paciente estivesse em remissão clínica completa ou tivesse sofrido uma remissão clínica espontânea. Uma tomografia computadorizada foi recomendada se houvesse suspeita de progressão substancial e obrigatória se quimioterapia ou radioterapia fosse iniciada. Uma biópsia de medula óssea foi realizada para reestadiamento apenas se os pacientes estivessem em remissão completa ou remissão completa não confirmada na avaliação radiológica no mês 7, 13 ou 25, ou antes de iniciar a primeira quimioterapia ou radioterapia (28).

As medidas de desfecho primário foram o tempo para o início do novo tratamento e a qualidade de vida no mês 7 (6 meses após a conclusão do tratamento de indução). As medidas de desfecho secundário foram frequência de remissões espontâneas, resposta no mês 25, sobrevida global e qualidade de vida nos meses 12, 24 e 36. O objetivo primário de qualidade de vida foi identificar se o tratamento com rituximabe resulta em aumento do bem-estar funcional e redução da ansiedade e depressão em mês 7 em comparação com a espera vigilante. A qualidade de vida foi avaliada no início do estudo (antes da randomização), após a randomização (dentro de 1 semana e antes do tratamento), em cada visita clínica durante os primeiros 2 anos e depois a cada 6 meses durante 2 anos. Os questionários utilizados foram a Avaliação Funcional da Terapia do Câncer–Geral (FACT-G), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), Escala de Impacto do Evento–Revisada e questões do Estilo de Enfrentamento da Doença, Banco de Impacto da Doença e Ajuste Mental para Escala de câncer juntamente com quatro perguntas adicionais relacionadas ao linfoma. O tempo para início do novo tratamento foi calculado a partir da data da randomização até a data de início da nova quimioterapia sistêmica ou radioterapia. Os pacientes que não necessitaram de novo tratamento foram censurados na data da última avaliação. Quando um paciente do grupo espera vigilante recebeu rituximabe, isso foi considerado o início do tratamento. A sobrevida foi definida como o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa (sobrevida global) ou progressão ou morte por qualquer causa (sobrevida livre de progressão). Os dados de segurança foram coletados enquanto os pacientes nos grupos de indução e manutenção com rituximabe estavam em tratamento com rituximabe e por até 30 dias depois, a menos que uma complicação tardia do rituximabe fosse relatada (28).

Em 30 de setembro de 2007, cerca de 3 anos após o início da inscrição, o recrutamento para o grupo de indução com rituximabe foi encerrado devido a uma baixa taxa de recrutamento e porque outros estudos mostraram um benefício da manutenção do rituximabe em comparação com a espera vigilante após a indução com rituximabe com ou sem quimioterapia (29,30), embora em apenas um desses estudos a indução com rituximabe tenha sido administrada como monoterapia. O desenho do estudo foi revisado e alimentado como um estudo de dois braços. Essa alteração foi aprovada pelo comitê diretor do estudo independente, pelo comitê independente de monitoramento

de dados e pelos comitês regulatório e de ética. Para o estudo de dois braços, o estudo foi redesenhado para detectar uma melhora no tempo médio para início do novo tratamento no braço de manutenção com rituximabe de 18 meses (de 30 a 48 meses) com nível de significância de 5% e poder de 90%. As características do ECR estão descritas no Quadro a seguir (28).

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
	Pacientes com idade \geq 18 anos com LF de baixa carga tumoral (graus 1, 2 e 3a) estágio II, III ou IV; assintomáticos; e ECOG de 0-1.	118 centros no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia, Turquia e Polônia	2004-2009	O acompanhamento médio para o estudo de dois braços foi de 46 meses (IQR 38-50) e foi de 50 meses (48-58) para o estudo de três braços	Grupo indução com RTX: Pacientes receberam RTX intravenoso (375 mg/m ²) todas as semanas durante 4 semanas Grupo manutenção com RTX: Pacientes receberam a mesma indução com RTX seguida de 12 infusões de RTX administradas a cada 2 meses de intervalos, durante 2 anos Grupo espera vigilante: Pacientes não receberam nenhuma intervenção	Roche

Fonte: elaboração própria.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Ensaio clínico randomizado

No geral os desfechos avaliados no estudo desenvolvido por Ardeshta et al. (2014) apresentaram baixo risco de viés conforme apresentado na Figura abaixo.

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral			
ITT	Ardeshta et al (2014)	Rituximabe	Espera vigilante	Sobrevida livre de progressão	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
ITT	Ardeshta et al (2014)	Rituximabe	Espera vigilante	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+	+	Alguns preocupações
ITT	Ardeshta et al (2014)	Rituximabe	Espera vigilante	Taxa de remissões e respostas	+	+	+	+	+	+	+	Alto risco
ITT	Ardeshta et al (2014)	Rituximabe	Espera vigilante	Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	+	
ITT	Ardeshta et al (2014)	Rituximabe	Espera vigilante	Tempo para o início do novo tratamento	+	+	+	+	+	+	+	D1 Processo de randomização
ITT	Ardeshta et al (2014)	Rituximabe	Espera vigilante	Tempo para transformação histológica	+	+	+	+	+	+	+	D2 Desvios das intervenções pretendidas
ITT	Ardeshta et al (2014)	Rituximabe	Espera vigilante	Segurança - Eventos adversos	+	+	+	+	+	+	+	D3 Desfecho incompetente
ITT	Ardeshta et al (2014)	Rituximabe	Espera vigilante	Segurança - Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	+	D4 Mensuração do desfecho
												D5 Seleção do resultado reportado

Figura A 2. Risco de viés por estudo e desfecho.

D: domínios, DR: duração da resposta, EA: eventos adversos, SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão, TRG: taxa de resposta geral

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 3 – Resultados complementares da síntese de evidências

Quadro A 7. Lista de cânceres secundário.

	Grupo indução com RTX	Grupo manutenção com RTX	Grupo espera vigilante	Total
Mama	1	1	0	2
Pulmão	2	0	5	7
Célula escamosa	3	1	2	6
Estômago	1	0	0	1
Próstata	0	1	1	2
Carcinoma basocelular	0	2	3	5
Melanoma	1	0	1	2
Pâncreas	0	1	0	1
Primário desconhecido	1	0	0	1
Linfoma de Hodgkin	0	0	1	1
Total	13	6	14	33

Quadro A 8. Qualidade de vida no início do estudo e no mês 7 da randomização.

	Grupo espera vigilante (n = 187)	Grupo manutenção com RTX (n = 192)	Valor de p entre os dois grupos
Avaliação funcional das subescalas gerais de terapia do câncer			
Bem-estar físico			
Baseline	163 (90)	174 (89)	-
Mês 7	136 (90)	175 (89)	0,82
Diferença	124 (-0,6)	160 (0,4)	0,49
Valor de p entre a linha de base e o mês 7	0,54	0,71	-
Bem-estar social ou familiar			
Baseline	156 (85)	168 (84)	-
Mês 7	123 (82)	165 (85)	0,074
Diferença	109 (-3,5)	146 (1,0)	0,0072
Valor de p entre a linha de base e o mês 7	0,0028	0,41	-
Bem-estar emocional			
Baseline	164 (73)	173 (72)	-
Mês 7	137 (78)	175 (81)	0,097
Diferença	126 (5,4)	159 (9,8)	0,034
Valor-p entre a linha de base e o mês 7	0,0002	<0,0001	-
Bem-estar funcional			
Baseline	163 (81)	174 (79)	-
Mês 7	137 (80)	175 (81)	0,87
Diferença	125 (-0,7)	160 (1,5)	0,27
Valor-p entre a linha de base e o mês 7	0,63	0,26	-
Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão			
Ansiedade			
Baseline			

Normal	112/158 (71%)	124/174 (71%)	-
Ansiedade limítrofe	17/158 (11%)	31/174 (18%)	-
Caso de ansiedade	29/158 (18%)	19/174 (11%)	-
Mês 7			
Normal	104/135 (77%)	135/171 (79%)	0,51
Ansiedade limítrofe	14/135 (10%)	21/171 (12%)	-
Caso de ansiedade	17/135 (13%)	15/171 (9%)	-
Baseline vs. Mês 7			
Melhorou ou permaneceu normal	95/118 (81%)	128/157 (82%)	0,83
Outro	23/118 (19%)	29/157 (18%)	-
Valor-p para o teste de McNemar para melhorar ou permanecer normal vs. outro	0,67	0,15	-
Depressão			
Baseline			
Normal	141/157 (90%)	161/174 (93%)	-
Depressão limítrofe	12/157 (8%)	8/174 (5%)	-
Caso de depressão	4/157 (3%)	5/174 (3%)	-
Mês 7			
Normal	121/134 (90%)	155/171 (91%)	0,70
Depressão limítrofe	10/134 (7%)	10/171 (6%)	-
Caso de depressão	3/134 (2%)	6/171 (4%)	-
Baseline vs. Mês 7			
Melhorou ou permaneceu normal	106/117 (91%)	143/157 (91%)	0,89
Outro	11/117 (9%)	14/157 (9%)	-
Valor-p para o teste de McNemar para melhorar ou permanecer normal vs. outro	0,55	0,83	-
Escala de Impacto do Evento – Revisada			
Evitação			
Baseline	163 (72)	173 (75)	-
Mês 7	136 (78)	175 (83)	0,029
Diferença	124 (5,1)	159 (8,0)	0,18
Valor-p entre a linha de base e o mês 7	0,0011	<0,0001	-
Invasões			
Baseline	162 (76)	173 (77)	-
Mês 7	135 (81)	174 (85)	0,071
Diferença	122 (5,3)	158 (7,5)	0,28
Valor-p entre a linha de base e o mês 7	0,0003	<0,0001	-
Hiperexcitação			
Baseline	163 (83)	173 (84)	-
Mês 7	136 (86)	175 (88)	0,38
Diferença	122 (2,3)	159 (3,3)	0,59
Valor-p entre a linha de base e o mês 7	0,05	0,021	-
Estilo de cópia de doença			
Baseline	159 (70)	171 (72)	-
Mês 7	134 (66)	170 (75)	0,0002
Diferença	119 (-5,0)	153 (2,9)	0,0012
Valor-p entre a linha de base e o mês 7	0,0063	0,072	-
Banco de Impacto de Doenças			
Baseline	163 (62)	174 (61)	-
Mês 7	137 (67)	175 (71)	0,095
Diferença	125 (4,2)	160 (9,1)	0,024
Valor-p entre a linha de base e o mês 7	0,0089	<0,0001	-
Escala de Ajuste Mental ao Câncer			

Baseline	163 (73)	173 (72)	-
Mês 7	137 (70)	176 (81)	0,0004
Diferença	125 (-3,2)	160 (8,4)	0,0004
Valor-p entre a linha de base e o mês 7	0,19	0,0001	-
Quatro perguntas relacionadas ao linfoma			
Estou preocupado que minha doença se torne mais agressiva			
Baseline			
Bastante ou muito	67/163 (41%)	68/174 (39%)	-
De alguma forma	41/163 (25%)	38/174 (22%)	-
Um pouco ou nada	55/163 (34%)	68/174 (39%)	-
Mês 7			
Bastante ou muito	42/137 (31%)	30/174 (17%)	0,017
De alguma forma	25/137 (18%)	33/174 (19%)	-
Um pouco ou nada	70/137 (51%)	111/174 (64%)	-
Baseline vs. Mês 7			
Melhorou ou ficou um pouco melhor	81/125 (65%)	122/159 (77%)	0,027
Piorou ou permaneceu como estava	44/125 (35%)	37/159 (23%)	-
Estou preocupado com a minha doença necessitando de tratamento ou mais tratamento			
Baseline			
Bastante ou muito	52/163 (32%)	47/173 (27%)	-
De alguma forma	36/163 (22%)	46/173 (27%)	-
Um pouco ou nada	75/163 (46%)	80/173 (46%)	-
Mês 7			
Bastante ou muito	37/136 (27%)	27/174 (16%)	0,0089
De alguma forma	30/136 (22%)	30/174 (17%)	-
Um pouco ou nada	69/136 (51%)	117/174 (67%)	-
Baseline vs. Mês 7			
Melhorou ou ficou um pouco melhor	73/125 (58%)	118/158 (75%)	0,0037
Piorou ou permaneceu como estava	52/125 (42%)	40/158 (25%)	-
Por causa da minha doença, tenho dificuldade em planejar o futuro			
Baseline			
Bastante ou muito	37/163 (23%)	43/174 (25%)	-
De alguma forma	28/163 (17%)	33/174 (19%)	-
Um pouco ou nada	98/163 (60%)	98/174 (56%)	-
Mês 7			
Bastante ou muito	16/137 (12%)	21/174 (12%)	0,79
De alguma forma	32/137 (20%)	29/174 (17%)	-
Um pouco ou nada	94/137 (69%)	124/174 (71%)	-
Baseline vs. Mês 7			
Melhorou ou ficou um pouco melhor	93/125 (74%)	122/159 (77%)	0,65
Piorou ou permaneceu como estava	32/125 (26%)	37/159 (23%)	-
Eu me preocupo em ser capaz de sustentar a mim mesmo ou a minha família por causa da minha doença			
Baseline			
Bastante ou muito	45/162 (28%)	45/173 (26%)	-
De alguma forma	27/162 (17%)	19/173 (11%)	-
Um pouco ou nada	90/162 (56%)	109/173 (63%)	-
Mês 7			
Bastante ou muito	23/135 (17%)	21/174 (12%)	0,25
De alguma forma	26/135 (19%)	26/174 (15%)	-
Um pouco ou nada	86/135 (64%)	127/174 (73%)	-
Baseline vs. Mês 7			
Melhorou ou ficou um pouco melhor	88/124 (71%)	117/158 (74%)	0,56

Piorou ou permaneceu como estava	36/124 (29%)	41/158 (26%)	-
---	--------------	--------------	---

Nota: Os dados são o número de pacientes (pontuação média) ou n/N (%)

Taxa de resposta/remissão

A taxa de remissões espontâneas no grupo de espera vigilante foi baixa: no mês 25, apenas 15 (12%) dos 128 pacientes apresentaram regressões radiológicas acima de 50%. Houve significativamente mais respostas gerais no grupo de manutenção com rituximabe do que no grupo de indução com rituximabe em ambos os meses 7 (77/85 [91%] vs. 62/81 [77%]; $p=0,043$) e mês 25 (67/80 [84%] vs. 43/75 [57%]; $p=0,001$) (28).

Tempo para iniciar um novo tratamento

Houve uma diferença significativa no tempo para iniciar o novo tratamento, com 46% (IC 95% 39%–53%) dos pacientes no grupo de espera vigilante não precisando de tratamento em 3 anos, em comparação com 88% (IC95% 83%–92%) no grupo de manutenção com rituximabe (HR: 0,21; IC95%: 0,14 – 0,31; $p<0,0001$). 78% (IC95%: 69% - 87%) dos pacientes no grupo indução com rituximabe não precisaram de tratamento em 3 anos, o que foi estatisticamente diferente quando comparado ao grupo de espera vigilante (HR: 0,35; IC95%: 0,22 – 0,56; $p<0,0001$), mas não diferente em comparação com o grupo rituximabe de manutenção (HR: 0,75; IC95%: 0,41 – 1,34; $p=0,33$) (28).

Segurança

Ocorreram 18 eventos adversos graves nos dois grupos contendo rituximabe, que foram considerados possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados ao rituximabe: nove infecções (grupo de indução $n=1$, grupo de manutenção $n=8$), cinco alergias (grupo de indução $n=3$, grupo manutenção $n=2$) e quatro neutropenia (todos no grupo manutenção). Houve cinco infecções de grau 3 no grupo rituximabe de manutenção (duas pneumonias, uma meningite viral, uma infecção recente por hepatite B e uma infecção do trato urinário). Houve três reações alérgicas de grau 3 resultando em broncoespasmo (grupo de indução $n=1$, grupo de manutenção $n=2$). Houve quatro notificações de neutropenia de grau 3 ou 4 no grupo de manutenção com rituximabe (uma de grau 3 e três de grau 4). Em dois casos, isso foi observado no hemograma completo de rotina antes da próxima infusão de rituximabe, no mês 3 e no mês 9. Em ambos os casos, a recuperação dos neutrófilos ocorreu em poucos dias sem o uso do fator estimulador de colônias de granulócitos. Em um caso, o rituximabe foi interrompido e, no outro caso, foi reintroduzido após o esquecimento de duas doses. No terceiro caso, o paciente apresentou sintomas semelhantes aos da gripe e dor de cabeça e foi considerado neutropênico. A recuperação ocorreu espontaneamente em alguns dias e o

rituximabe foi continuado sem intercorrências. O quarto paciente desenvolveu sepse neutropênica grau 3, 5 meses após a randomização e foi tratado com antibióticos e fator estimulante de colônia de granulócitos e o rituximabe foi interrompido. Além disso, houve mais um caso de neutropenia grave que não atendeu aos critérios de eventos adversos graves. Este caso foi observado em exames de sangue de rotina antes da infusão de rituximabe no mês 23. A contagem de neutrófilos se recuperou espontaneamente, mas as duas doses finais de rituximabe foram omitidas. Não houve outros eventos adversos de grau 3 ou 4.

Relatório preliminar

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

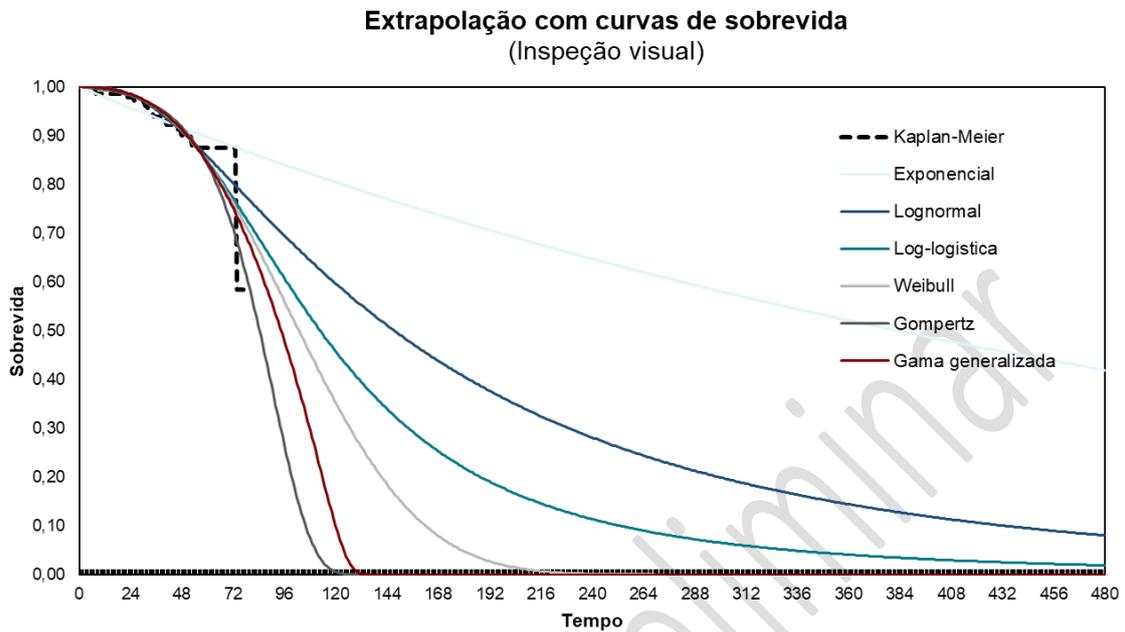


Figura A 3. Curvas de sobrevida global estimadas para espera vigilante com base no estudo Ardeshta et al. (2014).

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier

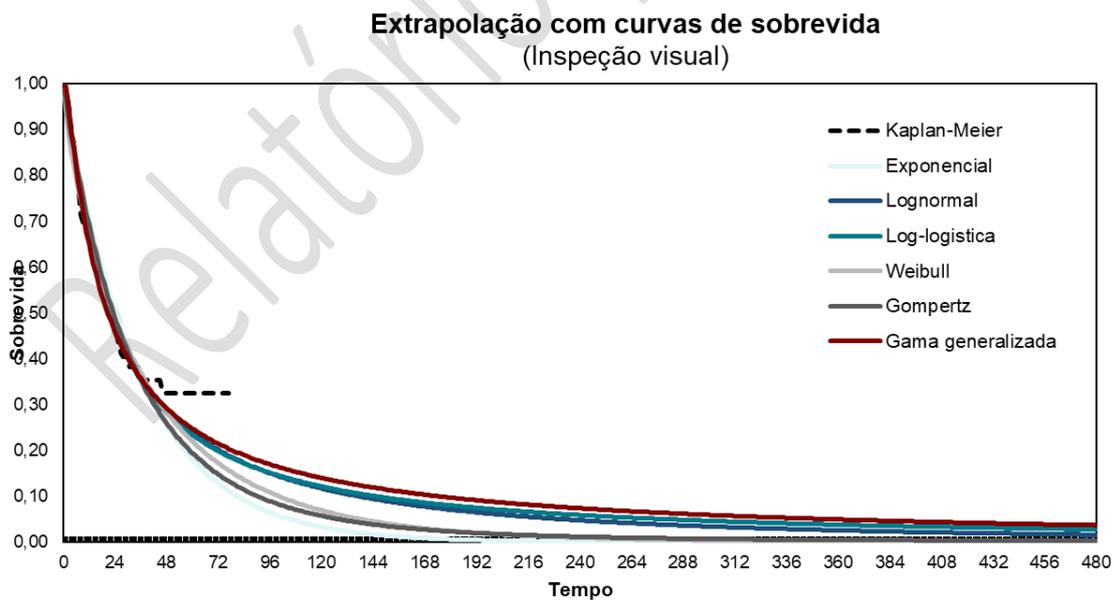


Figura A 4. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para espera vigilante com base no estudo Ardeshta et al. (2014).

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

Quadro A 9. AIC/BIC e parâmetros das curvas estimados para SG e SLP do braço espera vigilante.

Curvas de Sobrevida Global - Espera vigilante						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	6,3148	4,771966	4,9940	4,7257	-	-
Escala	1,0000	0,379389	0,8414	0,3683	-	-
mu	-	-	-	-	-	4,7460
sigma	-	-	-	-	-	0,1270
Q	-	-	-	-	-	3,0620
shape	-	-	-	-	0,0557	-
rate	-	-	-	-	0,0004	-
AIC	145,5990	136,1631	136,9640	136,2738	136,8822	138,0309
BIC	148,7751	142,5154	143,3163	142,6261	143,2345	147,5593
Lambda	0,0018	0,0000	-	0,0000	-	-
Gamma	1,0000	2,6358	-	2,7148	-	-
Curvas de Sobrevida Livre de Progressão - Espera vigilante						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	3,5588	3,588210	3,0730	3,0591	-	-
Escala	1,0000	1,221173	1,4414	0,8733	-	-
mu	-	-	-	-	-	2,7640
sigma	-	-	-	-	-	1,4020
Q	-	-	-	-	-	-0,5510
shape	-	-	-	-	-0,0049	-
rate	-	-	-	-	0,0315	-
AIC	649,7645	646,7488	640,5017	641,0191	648,2386	641,2258
BIC	652,9460	653,1011	646,8540	647,3714	654,5909	650,7543
Lambda	0,0285	0,0530	-	0,0301	-	-
Gamma	1,0000	0,8189	-	1,1451	-	-

Fonte: elaboração própria.

Extrapolação com curvas de sobrevida
(Inspeção visual)

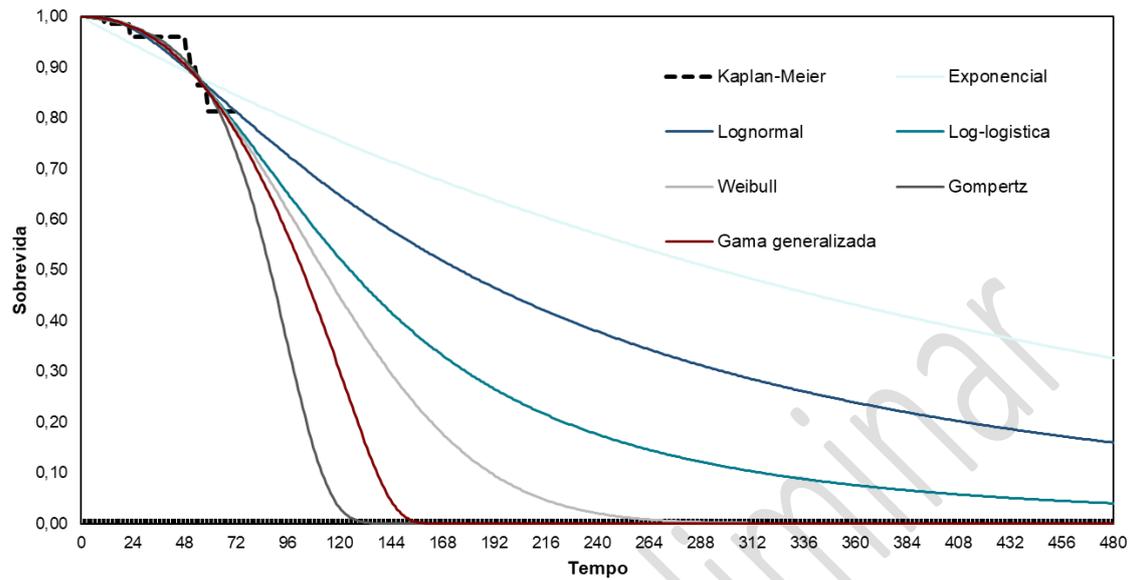


Figura A 5. Curvas de sobrevida global estimadas para rituximabe indução com base no estudo Ardesna et al. (2014).

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier

Extrapolação com curvas de sobrevida
(Inspeção visual)

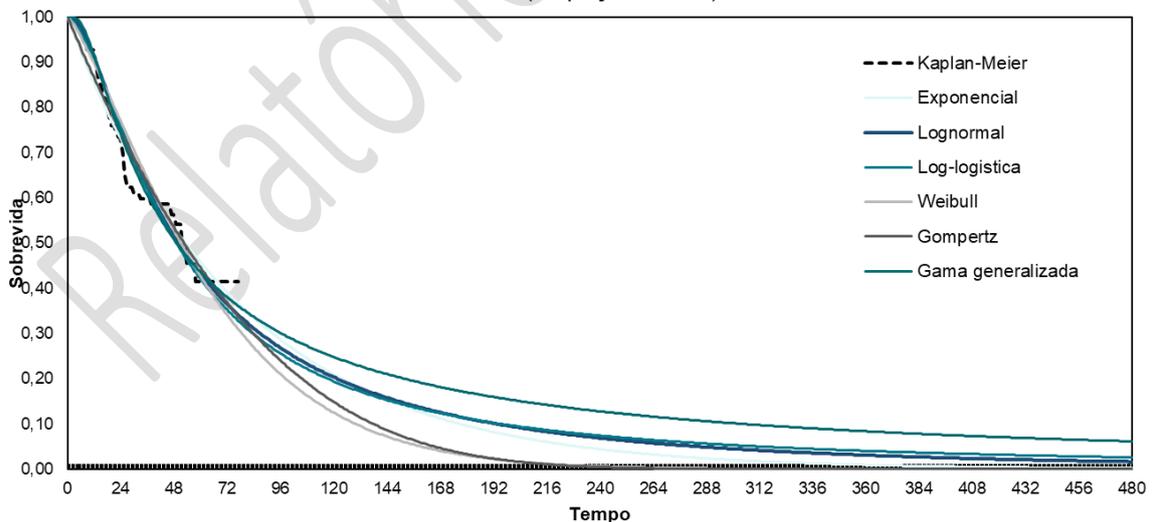


Figura A 6. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para rituximabe indução com base no estudo Ardesna et al. (2014).

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

Quadro A 10. AIC/BIC e parâmetros das curvas estimados para SG e SLP do rituximabe indução.

Curvas de Sobrevida Global - rituximabe indução						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	6,0599	4,884789	5,1709	4,8288	-	-
Escala	1,0000	0,437463	1,0069	0,4223	-	-
mu	-	-	-	-	-	4,8520
sigma	-	-	-	-	-	0,1740
Q	-	-	-	-	-	2,6160
shape	-	-	-	-	0,0495	-
rate	-	-	-	-	0,0004	-
AIC	96,8264	93,5688	94,9969	93,7855	92,5627	95,3858
BIC	99,1702	98,2564	99,6845	98,4732	97,2504	102,4172
Lambda	0,0023	0,0000	-	0,0000	-	-
Gamma	1,0000	2,2859	-	2,3682	-	-
Curvas de Sobrevida Livre de Progressão - rituximabe indução						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	4,3426	4,221179	3,9136	3,8959	-	-
Escala	1,0000	0,774990	1,0547	0,6273	-	-
mu	-	-	-	-	-	3,6210
sigma	-	-	-	-	-	1,1150
Q	-	-	-	-	-	-0,7130
shape	-	-	-	-	0,0052	-
rate	-	-	-	-	0,0115	-
AIC	264,7807	264,0801	259,3635	261,3473	266,4986	259,9752
BIC	267,0982	268,7151	263,9984	265,9823	271,1336	266,9277
Lambda	0,0130	0,0043	-	0,0020	-	-
Gamma	1,0000	1,2903	-	1,5942	-	-

Fonte: elaboração própria.

Extrapolação com curvas de sobrevida
(Inspeção visual)

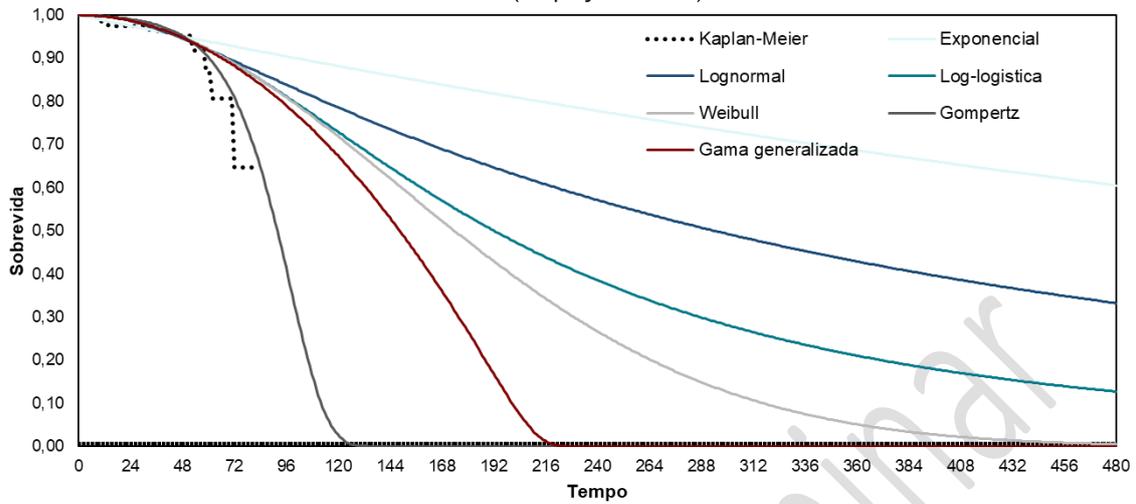


Figura A 7. Curvas de sobrevida global estimadas para rituximabe manutenção com base no estudo Ardesna et al. (2014).

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier

Extrapolação com curvas de sobrevida
(Inspeção visual)

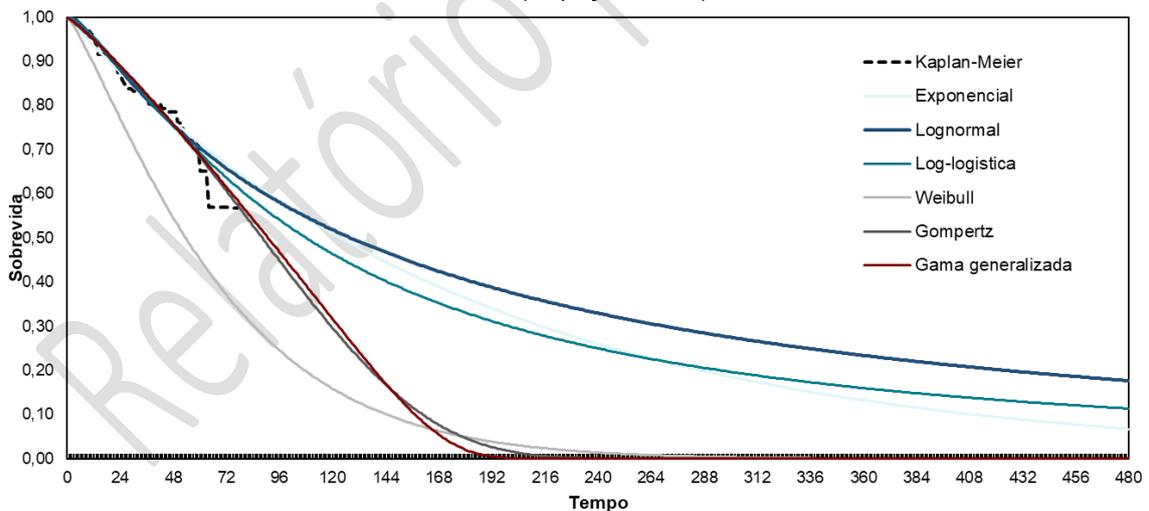


Figura A 8. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para rituximabe manutenção com base no estudo Ardesna et al. (2014).

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

Quadro A 11. AIC/BIC e parâmetros das curvas estimados para SG e SLP do rituximabe manutenção.

Curvas de Sobrevida Global - rituximabe manutenção						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	6,8626	5,342048	5,6838	5,2591	-	-
Escala	1,0000	0,499200	1,1294	0,4746	-	-
mu	-	-	-	-	-	5,2700
sigma	-	-	-	-	-	0,1380
Q	-	-	-	-	-	3,6240
shape	-	-	-	-	0,0590	-
rate	-	-	-	-	0,0002	-
AIC	99,2509	97,7841	100,1937	98,1189	94,4625	99,5475
BIC	102,4438	104,1700	106,5796	104,5048	100,8484	109,1263
Lambda	0,0010	0,0000	-	0,0000	-	-
Gamma	1,0000	2,0032	-	2,1072	-	-
Curvas de Sobrevida Livre de Progressão - rituximabe manutenção						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	5,1832	4,284590	4,8535	4,6830	-	-
Escala	1,0000	0,825917	1,4230	0,7258	-	-
mu	-	-	-	-	-	4,9500
sigma	-	-	-	-	-	0,3040
Q	-	-	-	-	-	2,9100
shape	-	-	-	-	0,0131	-
rate	-	-	-	-	0,0042	-
AIC	335,7507	336,4467	337,5601	337,4794	336,4602	338,2987
BIC	338,9324	342,8130	343,9236	343,8430	342,8237	347,8440
Lambda	0,0056	0,0056	-	0,0016	-	-
Gamma	1,0000	1,2108	-	1,3778	-	-

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 5 – Custos aplicados nas análises econômicas

Quadro A 12. Custos de tratamento e eventos adversos utilizado nas avaliações econômicas

Recurso	Código SigTap / Código BR	% uso	Custo unitário	Quantidade no ciclo	Custo por ciclo	Custo total	Fonte custo
Custo - Rituximabe indução						R\$ 5.889,95	
Rituximabe 10mg/mL - indução	BR0268520	100%	R\$ 999,99	5,25	R\$ 5.249,95	R\$ 5.249,95	BPS
QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 1ª LINHA	03.04.03.023-6	100%	R\$ 640,00	1,00	R\$ 640,00	R\$ 640,00	SIGTAP
Custo - Rituximabe manutenção						R\$ 976,24	
Rituximabe 10mg/mL - indução	BR0268520	100%	R\$ 999,99	5,25	R\$ 5.249,95	R\$ 5.249,95	BPS
QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 1ª LINHA	03.04.03.023-6	100%	R\$ 640,00	1,00	R\$ 640,00	R\$ 640,00	SIGTAP
Rituximabe 10mg/mL manutenção	BR0268520	100%	R\$ 999,99	15,75	R\$ 15.749,84	R\$ 15.749,84	BPS
QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 1ª LINHA	03.04.03.023-6	100%	R\$ 640,00	12,00	R\$ 7.680,00	R\$ 7.680,00	SIGTAP
Eventos adversos - Rituximabe indução						R\$ 28,06	
Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	03.04.10.001-3	4,76 %	1,00	R\$ 589,24	R\$ 589,24	R\$ 28,06	AIH
Eventos adversos - Rituximabe manutenção						R\$ 42,97	
Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	03.04.10.001-3	7,29 %	1,00	R\$ 589,24	R\$ 589,24	R\$ 42,97	AIH

Fonte: elaboração própria

Quadro A 13. Custos da doença pré progressão, por ciclo

Monitoramento - mensal pré progressão	Código	Tipo	Frequencia no ano	% uso	Custo unitário	Quantidade por ciclo	Custo por ciclo
---------------------------------------	--------	------	-------------------	-------	----------------	----------------------	-----------------

CONSULTA MEDICA EM ATENCAO ESPECIALIZADA	0301010072	Ambulatorial	4	100%	R\$ 10,00	0,33	R\$ 3,33	SIGTAP
CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENCAO ESPECIALIZADA (EXCETO MEDICO)	0301010048	Ambulatorial	2	100%	R\$ 6,30	0,17	R\$ 1,05	SIGTAP
HEMOGRAMA COMPLETO	0202020380	Ambulatorial	4	100%	R\$ 4,11	0,33	R\$ 1,37	SIGTAP
DOSAGEM DE CREATININA	0202010317	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DOSAGEM DE UREIA	0202010694	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)	0202010643	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67	SIGTAP
DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)	0202010651	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67	SIGTAP
DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES	0202010201	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67	SIGTAP
DOSAGEM DE DESIDROGENASE LATICA	0202010368	Ambulatorial	4	100%	R\$ 3,68	0,33	R\$ 1,23	SIGTAP
DOSAGEM DE GLICOSE	0202010473	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DOSAGEM DE POTASSIO	0202010600	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DOSAGEM DE SODIO	0202010635	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DETERMINACAO DE VELOCIDADE DE HEMOSSIDENTACAO (VHS)	0202020150	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,73	0,33	R\$ 0,91	SIGTAP
CONTAGEM DE PLAQUETAS	0202020029	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,73	0,33	R\$ 0,91	SIGTAP
DOSAGEM DE CALCIO IONIZAVEL	0202010228	Ambulatorial	4	100%	R\$ 3,51	0,33	R\$ 1,17	SIGTAP
DOSAGEM DE BETA-2-MICROGLOBULINA	0202030113	Ambulatorial	4	100%	R\$ 13,55	0,33	R\$ 4,52	SIGTAP
DOSAGEM DE ACIDO URICO	0202010120	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)	0202010465	Ambulatorial	4	100%	R\$ 3,51	0,33	R\$ 1,17	SIGTAP
DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA	0202010422	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67	SIGTAP
TOMOGRFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	0206020031	Ambulatorial	1	100%	R\$ 136,41	0,08	R\$ 11,37	SIGTAP
TOMOGRFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR	0206030010	Ambulatorial	1	100%	R\$ 138,63	0,08	R\$ 11,55	SIGTAP
TOMOGRFIA COMPUTADORIZADA DE PELVE / BACIA / ABDOMEN INFERIOR	0206030037	Ambulatorial	1	100%	R\$ 138,63	0,08	R\$ 11,55	SIGTAP

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO PESCOCO	0206010052	Ambulatorial	1	100%	R\$ 86,75	0,08	R\$ 7,23	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO	0206010079	Ambulatorial	1	100%	R\$ 97,44	0,08	R\$ 8,12	SIGTAP
ULTRASSONOGRAFIA DE ABDOMEN TOTAL	0205020046	Ambulatorial	1	100%	R\$ 37,95	0,08	R\$ 3,16	SIGTAP
ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER COLORIDO DE VASOS	0205010040	Ambulatorial	1	100%	R\$ 39,60	0,08	R\$ 3,30	SIGTAP
Custo total por ciclo							R\$ 78,32	

Fonte: elaboração própria

Quadro A 14. Custos da doença pós progressão, por ciclo

Monitoramento - mensal pós progressão	Código	Tipo	Frequência no ano	% uso	Custo unitário	Quantidade por ciclo	Custo por ciclo	
CONSULTA MEDICA EM ATENCAO ESPECIALIZADA	0301010072	Ambulatorial	4	100%	R\$ 10,00	0,33	R\$ 3,33	SIGTAP
CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENCAO ESPECIALIZADA (EXCETO MEDICO)	0301010048	Ambulatorial	2	100%	R\$ 6,30	0,17	R\$ 1,05	SIGTAP
ATENDIMENTO FISIOTERAPEUTICO EM PACIENTE NO PRE E POS CIRURGIA ONCOLOGICA	0302020039	Ambulatorial	20	0%	R\$ 6,35	1,67	R\$ 0,00	SIGTAP
ATENDIMENTO FISIOTERAPEUTICO EM PACIENTE ONCOLOGICO CLINICO	0302020020	Ambulatorial	20	100%	R\$ 4,67	1,67	R\$ 7,78	SIGTAP
HEMOGRAMA COMPLETO	0202020380	Ambulatorial	4	100%	R\$ 4,11	0,33	R\$ 1,37	SIGTAP
DOSAGEM DE CREATININA	0202010317	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DOSAGEM DE UREIA	0202010694	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)	0202010643	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67	SIGTAP
DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)	0202010651	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67	SIGTAP
DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES	0202010201	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67	SIGTAP

DOSAGEM DE DESIDROGENASE LATICA	0202010368	Ambulatorial	4	100%	R\$ 3,68	0,33	R\$ 1,23	SIGTAP
DOSAGEM DE GLICOSE	0202010473	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DOSAGEM DE POTASSIO	0202010600	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DOSAGEM DE SODIO	0202010635	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DETERMINACAO DE VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTACAO (VHS)	0202020150	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,73	0,33	R\$ 0,91	SIGTAP
CONTAGEM DE PLAQUETAS	0202020029	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,73	0,33	R\$ 0,91	SIGTAP
DOSAGEM DE CALCIO IONIZAVEL	0202010228	Ambulatorial	4	100%	R\$ 3,51	0,33	R\$ 1,17	SIGTAP
DOSAGEM DE BETA-2-MICROGLOBULINA	0202030113	Ambulatorial	4	100%	R\$ 13,55	0,33	R\$ 4,52	SIGTAP
DOSAGEM DE ACIDO URICO	0202010120	Ambulatorial	4	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62	SIGTAP
DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)	0202010465	Ambulatorial	4	100%	R\$ 3,51	0,33	R\$ 1,17	SIGTAP
DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA	0202010422	Ambulatorial	4	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67	SIGTAP
TOMOGRAFIA POR EMISSAO DE POSITRONS (PET-CT)	0206010095	Ambulatorial	1	100%	R\$ 2.107,22	0,08	R\$ 175,60	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	0206020031	Ambulatorial	1	100%	R\$ 136,41	0,08	R\$ 11,37	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR	0206030010	Ambulatorial	1	100%	R\$ 138,63	0,08	R\$ 11,55	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PELVE / BACIA / ABDOMEN INFERIOR	0206030037	Ambulatorial	1	100%	R\$ 138,63	0,08	R\$ 11,55	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO PESCOCO	0206010052	Ambulatorial	1	100%	R\$ 86,75	0,08	R\$ 7,23	SIGTAP
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO	0206010079	Ambulatorial	1	100%	R\$ 97,44	0,08	R\$ 8,12	SIGTAP
ULTRASSONOGRRAFIA DE ABDOMEN TOTAL	0205020046	Ambulatorial	1	100%	R\$ 37,95	0,08	R\$ 3,16	SIGTAP
ULTRASSONOGRRAFIA DOPPLER COLORIDO DE VASOS	0205010040	Ambulatorial	1	100%	R\$ 39,60	0,08	R\$ 3,30	SIGTAP
TRATAMENTO CLINICO DE PACIENTE ONCOLOGICO	0304100021	Hospitalar	-	10%	R\$ 1.447,02	1,00	R\$ 144,70	Tabwin-AIH CID C0.85 (2019-2023)

TRATAMENTO DE PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS POR ENFERMIDADES ONCOLOGICAS	0303130067	Hospitalar	-	5%	R\$ 1.432,35	1,00	R\$ 71,62	Tabwin-AIH CID C0.85 (2019-2023)
QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 2ª LINHA	03.04.03.024-4	Ambulatorial	6	100%	R\$ 1.080,00	0,50	R\$ 540,00	SIGTAP
DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA MEDICA	0301060088	Hospitalar	1	50%	R\$ 139,63	0,08	R\$ 5,82	Tabwin-AIH CID C0.85 (2019-2023)
DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA CIRURGICA	0301060070	Hospitalar	1	50%	R\$ 116,07	0,08	R\$ 4,84	Tabwin-AIH CID C0.85 (2019-2023)
Custo total por ciclo							R\$ 1.028,68	

Fonte: elaboração própria

Relatório preliminar

APÊNDICE 6 – Análises de cenários para a análise de custo-efetividade

Tabela A 1. Custos, desfechos e RCEI por paciente considerando apenas custo de aquisição BPS para rituximabe.

Intervenção	Custo total	AVAQ	AV	Custo incremental	AVAQ incremental	AV incremental	RCUI (R\$/AVAQ)	RCEI (R\$/AV)
Espera vigilante	R\$ 39.577	4,57	5,69	-	-	-	-	-
Rituximabe indução	R\$ 30.402	4,92	5,87	-R\$ 9.175	0,34	0,18	Dominante	Dominante
Rituximabe manutenção	R\$ 34.805	5,28	6,14	-R\$ 4.772	0,71	0,45	Dominante	Dominante

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

APÊNDICE 7 – Análises de cenários para a análise de impacto orçamentário

Tabela A 2. AIO para o cenário proposto 1 considerando apenas custo de aquisição das tecnologias

Intervenção	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário atual						
Espera vigilante	0	0	0	0	0	0
Rituximabe indução	0	0	0	0	0	0
Rituximabe manutenção	0	0	0	0	0	0
Total	0	0	0	0	0	0
Cenário alternativo 3						
Espera vigilante	0	0	0	0	0	0
Rituximabe indução	36.062	72.548	109.429	146.675	184.256	548.970
Rituximabe manutenção	0	0	0	0	0	0
Total	36.062	72.548	109.429	146.675	184.256	548.970
Impacto orçamentário	36.062	72.548	109.429	146.675	184.256	548.970

Fonte: Elaboração própria.



Figura A 9. AIO para o cenário proposto 1 considerando apenas custo de aquisição das tecnologias

Fonte: Elaboração própria.

Tabela A 3. AIO para o cenário proposto 2 considerando apenas custo de aquisição das tecnologias

Intervenção	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário atual						
Espera vigilante	0	0	0	0	0	0
Rituximabe indução	0	0	0	0	0	0
Rituximabe manutenção	0	0	0	0	0	0
Total	0	0	0	0	0	0
Cenário alternativo 4						

Espera vigilante	0	0	0	0	0	0
Rituximabe indução	36.062	72.548	109.429	146.675	184.256	548.970
Rituximabe manutenção	53.894	142.805	232.711	323.539	415.214	1.168.164
Total	89.956	215.354	342.140	470.214	599.470	1.717.134
Impacto orçamentário	89.956	215.354	342.140	470.214	599.470	1.717.134

Fonte: Elaboração própria.

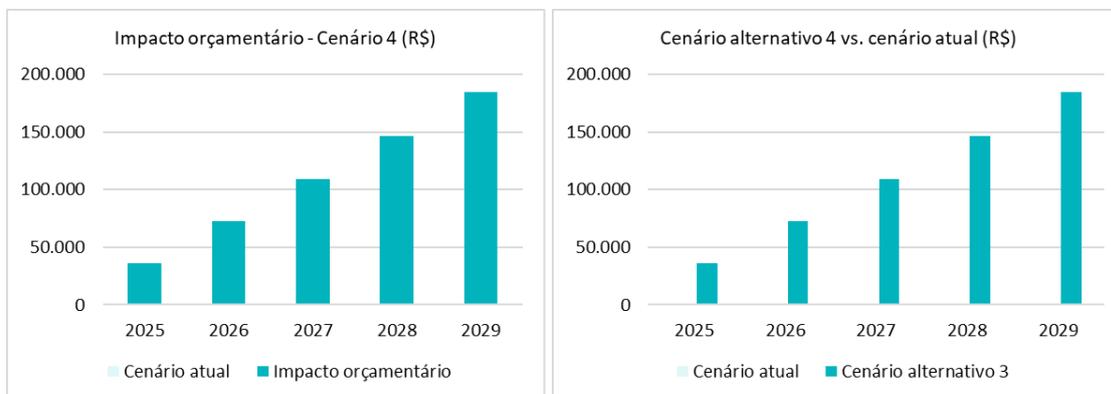


Figura A 10. AIO para o cenário proposto 2 considerando apenas custo de aquisição das tecnologias

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 8 – Busca patentária

A busca patentária na base de dados Cortellis Intelligence e no *Orange Book*, onde foi utilizado o nome do princípio ativo do medicamento, onde foram encontrados 17 objetos patentários que possuem pedidos correspondentes depositados no Brasil.

Busca patentária do medicamento rituximabe.

Número do pedido	Título	Depositante	Vigência
BR112012004697	MÉTODO PARA PURIFICAR UM POLIPEPTÍDEO COMPREENDENDO UMA REGIÃO CH ₂ /CH ₃	GENENTECH, INC. (US)	01/09/2030
BR112012005017	FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL E USO DE UMA FORMULAÇÃO	F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)	10/09/2030
BR112013025099	VETOR DE EXPRESSÃO PARA CÉLULAS ANIMAIS	PANGEN BIOTECH INC. (KR)	30/03/2032
BR112013033350	IMUNOCITOCINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA	CYTUNE PHARMA (FR) / INSERM (FR)	22/06/2032
R112014019825	GLICOENGENHARIA QUIMIOENZIMÁTICA DE ANTICORPOS E FRAGMENTOS FC DOS MESMOS	UNIVERSITY OF MARYLAND, BALTIMORE (US)	11/02/2033
BR112014028600	FORMULAÇÕES DE SUSPENSÃO COMPREENDENDO ANTICORPO MONOCLONAL DE ALTA CONCENTRAÇÃO, SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO, SEU USO E DISPOSITIVO PARA SUA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA, E MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE UM ARTIGO DE FABRICAÇÃO	GENENTECH, INC. (US)	17/05/2033
12015005380	ANTICORPO HUMANO BIESPECÍFICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DOS MESMOS	REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)	19/09/2033
BR112016014022	ANTICORPO ANTI-CD3, CÉLULA HOSPEDEIRA PROCARIÓTICA, MÉTODO DE PRODUÇÃO DO ANTICORPO BIESPECÍFICO, IMUNOCONJUGADO, COMPOSIÇÃO, USOS DO ANTICORPO BIESPECÍFICO E KIT	GENENTECH, INC. (US)	17/12/2034
BR122021025085	ANTICORPO ANTI-CD3, CÉLULA HOSPEDEIRA PROCARIÓTICA, MÉTODO DE PRODUÇÃO DO ANTICORPO BIESPECÍFICO, IMUNOCONJUGADO, COMPOSIÇÃO, USO DO ANTICORPO BIESPECÍFICO E KIT	GENENTECH, INC. (US)	17/12/2034
R122021025087	ANTICORPO ANTI-CD3, CÉLULA HOSPEDEIRA PROCARIÓTICA, MÉTODO DE PRODUÇÃO DO ANTICORPO BIESPECÍFICO, IMUNOCONJUGADO, COMPOSIÇÃO, USO DO ANTICORPO BIESPECÍFICO E KIT	GENENTECH, INC. (US)	17/12/2034
BR112016014810	ANTAGONISTAS DE FCRN E MÉTODOS DE USO	ARGENX BVBA (BE) / THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (US)	23/12/2034

BR112017018941	MOLÉCULA DE LIGAÇÃO A CD20, SEU USO, COMPOSIÇÃO E MÉTODO IN VITRO PARA DIRECIONAR A MORTE MEDIADA POR COMPLEMENTO DE UMA CÉLULA QUE EXPRESSA CD20	IGM BIOSCIENCES, INC. (US)	04/03/2036
BR122021025085	ANTICORPO ANTI-CD3, CÉLULA HOSPEDEIRA PROCARIÓTICA, MÉTODO DE PRODUÇÃO DO ANTICORPO BIESPECÍFICO, IMUNOCONJUGADO, COMPOSIÇÃO, USO DO ANTICORPO BIESPECÍFICO E KIT	GENENTECH, INC. (US)	17/12/2034
BR122021025087	ANTICORPO ANTI-CD3, CÉLULA HOSPEDEIRA PROCARIÓTICA, MÉTODO DE PRODUÇÃO DO ANTICORPO BIESPECÍFICO, IMUNOCONJUGADO, COMPOSIÇÃO, USO DO ANTICORPO BIESPECÍFICO E KIT	GENENTECH, INC. (US)	17/12/2034
BR 11 2016 014022 2	ANTICORPO ANTI-CD3, CÉLULA HOSPEDEIRA PROCARIÓTICA, MÉTODO DE PRODUÇÃO DO ANTICORPO BIESPECÍFICO, IMUNOCONJUGADO, COMPOSIÇÃO, USOS DO ANTICORPO BIESPECÍFICO E KIT	GENENTECH, INC. (US)	17/12/2034
PI0408116	POLIPEPTÍDEOS DE HIALURONIDASE SOLÚVEIS CONJUGADOS A POLÍMERO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO POLIPEPTÍDEOS PH20 SOLÚVEIS, SEUS USOS E PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E ÁCIDOS NUCLÉICOS QUE CODIFICAM POLIPEPTÍDEOS DE HIALURONIDASE SOLÚVEIS	HALOZYME, INC. (US)	05/03/2024
PI0519044	Anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno CD20 e seu uso	LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES (FR)	14/12/2025

Consta na base de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 6 registros válidos referente ao princípio ativo rituximabe

Nome do Produto	Registro	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Vencimento	Categoria Regulatória
BIO-MANGUINHOS RITUXIMABE	110630157	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - 33.781.055/0001-35	03/2031	BIOLÓGICO
MABTHERA	101000548	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - 33.009.945/0001-23	06/2028	NOVO
RIXIMYO	100470618	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16	04/2029	BIOLÓGICO
RUXIENCE	121100478	PFIZER BRASIL LTDA - 61.072.393/0001-33	05/2030	BIOLÓGICO
TRUXIMA	192160003	CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA - 05.452.889/0001-61	10/2029	BIOLÓGICO
VIVAXXIA	100330205	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA - 61.230.314/0001-75	06/2029	BIOLÓGICO

REFERÊNCIAS

ORANGE BOOK. Disponível em: < <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> >. Acesso em 27 fev 2024.

CORTELLIS INTELLIGENCE. Disponível em <<https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>> Acesso em 27 fev 2024.

ANVISA. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8052>. Acesso em 1 mar 2024.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136