

Nota Técnica 349044

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

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Gabriel/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 349044

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

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

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e exames complementares

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RITUXIMABE

Via de administração: EV

Posologia: rituximabe 500mg, 03 ampolas - 100mg, 03 ampolas. Aplicar 600mg EV a cada 60 dias por 24 meses. Solicitação para início de tratamento: 3 doses (06 meses).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular, no cenário clínico em que o paciente se encontra recomenda-se a espera vigilante [\(1\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RITUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RITUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:

O rituximabe é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição [\(3\)](#). Atua sobre o antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros e está presente em mais de 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Com isso, o rituximabe inicia reações imunológicas que levam à destruição das células B.

O uso do rituximabe como terapia de manutenção em pacientes com LF foi avaliado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular [\(1\)](#). Neste documento é descrito que não foi observado impacto no uso deste medicamento sobre a mortalidade e qualidade de vida. Esta afirmação é baseada, principalmente, em dois estudos: um ensaio clínico randomizado (ECR) e uma revisão sistemática (RS). O ECR foi publicado em 2009 e randomizou pacientes com linfoma indolente (baixa taxa de proliferação celular, ou seja, progridem lentamente) estágio III ou IV que haviam recebido quimioterapia sistêmica para observação sem tratamento (n=158) ou uso de rituximabe (n=153). A terapia com rituximabe aumentou a sobrevida livre de progressão (SLP) (desfecho primário do estudo): 4,3 anos vs. 1,3 anos (HR 0,4; IC95% 0,3 a 0,5). Estes resultados foram semelhantes quando avaliados somente os pacientes com linfoma do tipo folicular, como é o caso em tela (n=228). Apesar disso, a SG após 3 anos de acompanhamento não foi diferente no grupo rituximabe (92%) e no grupo observação (86%), resultando em HR de 0,5 (IC95% 0,4 a 1,1) [\(4\)](#). Em consonância, a RS foi publicada em 2011 e demonstrou que o uso do rituximabe aumentou a SG daqueles pacientes que apresentam doença refratária ou recidivada, mas não nos pacientes que tiveram resposta com a terapia de indução sem apresentar refratariedade ou recidiva (como no caso do paciente em tela): HR 0,86 (IC95% 0,60 a 1,25) [\(5\)](#).

Apesar de serem dois estudos relativamente antigos, estudos mais recentes não parecem mudar este entendimento. Uma RS publicada em 2018 apresenta resultados semelhantes [\(6\)](#). Nesta revisão foram incluídos dois ensaios clínicos que avaliaram exatamente o contexto aqui estudado. Em um dos estudos foi demonstrado um aumento da taxa de SLP em 6 anos (59,2% vs. 42,7%; HR 0,58; IC95% 0,48 a 0,69; P<0,001), porém sem impacto em SG (cerca de 88% para ambos os grupos) e qualidade de vida [\(7\)](#). O segundo estudo citado nesta RS randomizou pacientes idosos (60 a 75 anos) e não demonstrou diferença em ambos os desfechos (SLP e SGI) [\(8\)](#).

Para avaliar a terapia de manutenção com rituximabe em comparação com a observação e poder relacionar a resposta observada de acordo com diferentes características clínicas dos pacientes, foi realizada uma segunda RS com metanálise, desta vez utilizando dados individuais dos participantes [\(9\)](#). Neste estudo, todos os pesquisadores de ECR que compararam a terapia com rituximabe vs. observação sem tratamento ou tratamento apenas na recidiva foram convidados a participar. Com isso, foram obtidas características basais dos pacientes e da doença, tempo para progressão e morte de cada paciente. Dos 11 grupos de pesquisadores convidados a participar, 7 aceitaram (n=2.317 pacientes). Quando todos os

pacientes foram avaliados, a SLP foi maior no grupo que recebeu o medicamento (HR 0,57; IC95% 0,51 a 0,64), resultado mantido em todas as análises de subgrupo performadas. Além disso, a SG foi maior no grupo que usou rituximabe (HR 0,79; IC95% 0,66 a 0,96); contudo, algumas análises de subgrupos não demonstram benefício. Por exemplo, quando pacientes que receberam rituximabe na terapia de indução (como a paciente em tela) foram avaliados, a SG não foi diferente nos dois braços do estudo: HR 0,85 (IC95% 0,67 a 1,0). Da mesma forma, quando os autores analisaram a SG de pacientes que receberam apenas 1 terapia de indução versus aqueles que receberam duas ou mais, o uso do rituximabe como manutenção também não demonstrou benefício: HR 0,92 (IC95% 0,70 a 1,20). Por fim, quando considerados na análise apenas aqueles pacientes com estadiamento 3, mais uma vez, não foi observado benefício: HR 0,84 (IC95% 0,41 a 1,72). Estas análises devem ser vistas com cuidado, uma vez que com a diminuição do número de pacientes há diminuição da capacidade do estudo demonstrar diferenças que podem existir.

Dessa forma, observa-se que, baseado na literatura disponível, o rituximabe em terapia de manutenção após um ciclo de terapia de indução aumenta a SLP, porém não impacta na SG dos pacientes. É importante levar em consideração que a maioria dos pacientes que apresentam progressão necessitarão de algum tratamento, mais comumente, quimioterapia.

Custo:

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

* Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível. O rituximabe é produzido por diversas indústrias farmacêuticas, com diversos nomes comerciais e está disponível na apresentação endovenosa de 10 mg/mL em frascos de 50 mL (500 mg) e 10 mL (100 mg). Conforme consulta à tabela CMED em agosto de 2024 e a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima. Cabe ressaltar que, embora o valor total considere 2 anos de tratamento, a parte autora teve a antecipação de tutela deferida em 18/10/2023.

O National Institute of Clinical Excellence (NICE), do sistema de saúde inglês, recomenda a terapia de manutenção com rituximabe como uma opção para o tratamento do LF que

respondeu à terapia de indução de primeira linha com rituximabe (10). Na avaliação de custo efetividade, em diversos modelos diferentes, a razão de custo incremental (ICER) dessa terapia variou de £ 24.600 a £ 35.000 por QALY ganho sendo considerado custo-efetivo naquele cenário.

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), do sistema de saúde canadense, em uma revisão sobre uso de rituximabe em linfoma, relata que o rituximabe pode ser usado para terapia de manutenção em pacientes com LF estágio III ou IV (11). Além disso, este documento relata que existem evidências de que o tratamento de manutenção de até dois anos com rituximabe prolonga a remissão e aumenta a SG em pacientes com LF após diferentes regimes de indução. No entanto, taxas significativamente mais altas de infecções foram observadas quando o rituximabe é usado para terapia de manutenção em pacientes com LF. Em relação a custo efetividade, foi relatado que na perspectiva do sistema de saúde canadense este tratamento parece ser custo-efetivo.

Em um estudo de custo-efetividade realizado na perspectiva do sistema de saúde de Portugal, o tratamento de manutenção com rituximabe foi considerado custo efetivo, com ICER de € 10.674 por QALY ganho (12). Um estudo espanhol encontrou resultados semelhantes: ICER de € 6.253 por QALY ganho (12). Uma revisão sistemática de estudos de custo efetividade demonstrou que nos pacientes que responderam ao tratamento de primeira linha, a manutenção com rituximabe teve um ICER por QALY ganho de cerca de £ 15.978 no Reino Unido; US\$ 34.842 nos EUA e AUD\$ 74.989 na Austrália. Em todos estes cenários o tratamento foi considerado custo-efetivo (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão, porém sem impacto na sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Em pacientes com linfoma folicular a terapia de manutenção com rituximabe, após terapia de indução incluindo este medicamento aumenta a SLP em até seis anos, porém sem aumentar a SG. Uma vez que essa doença é caracterizada por recidivas com necessidade de tratamento, a diminuição ou atraso destes eventos é de interesse para o paciente e para o sistema de saúde. Ademais, estudos econômicos conduzidos em diferentes realidades apontam que essa intervenção seja custo-efetiva.

O tempo de tratamento estudado neste cenário clínico foi de 2 anos, logo este deve ser o tempo utilizado pelo paciente.. Este tratamento deve ser mantido até que se complete o tempo de tratamento ou que o paciente apresente recorrência da doença com necessidade de tratamento (o que acontecer primeiro).

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: [1. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do](#)

- [Linfoma Folicular \[Internet\]. 2014. Disponível em: http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/13/MINUTA-de-Portaria-SAS-Linfoma-Folicular-03-10-2014.pdf](http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/13/MINUTA-de-Portaria-SAS-Linfoma-Folicular-03-10-2014.pdf)
2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Rituximabe em monoterapia para pacientes com linfoma folicular assintomático, independentemente do estágio inicial. [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240725_relatorio_906_rituximabe_monoterapia.pdf
3. Abdulla NE, Ninan MJ, Markowitz AB. Rituximab. *BioDrugs*. 2012;26(2):71–82.
4. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1607.
5. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Ghielmini M, Hsu Schmitz S-F, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009;101(4):248–55.
6. Hilal T, Leis JF, Reeder CB. Rituximab maintenance therapy after first-line induction chemoimmunotherapy for follicular lymphoma. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):859–60.
7. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, et al. Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. 2013;
8. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A, et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3351–9.
9. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma—individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;76:216–25.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. [Internet]. 2011. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta226
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. [Internet]. 2010. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/L0147%20Rituximab%20for%20Lymphoma%20final.pdf>
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Cost-Effectiveness Analysis of Maintenance Treatment With Rituximab In Patients With Follicular Lymphoma Responding To First Line Induction Therapy In Portugal. [Internet]. 2010. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/L0147%20Rituximab%20for%20Lymphoma%20final.pdf>
13. Monga N, Garside J, Gurung B, Quigley J, O'Donovan P, Tappich C, et al. Cost-Effectiveness Analyses, Costs and Resource Use, and Health-Related Quality of Life in Patients with Follicular or Marginal Zone Lymphoma: Systematic Reviews. *PharmacoEconomics-Open*. 2020;1–17.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora tem diagnóstico, conforme laudo médico e exame imuno-

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

O linfoma folicular (LF) é uma doença indolente, recidivante e de evolução crônica. A maior parte dos pacientes (90%) se apresenta ao diagnóstico com doença avançada, mas a taxa de sobrevida global (SG) em 5 anos alcança 72% a 77% e a sobrevida média é de cerca de 8 a 10 anos [\(1\)](#). As manifestações clínicas podem incluir febre, sudorese noturna, perda ponderal, fadiga e massa em topografia de cadeia de linfonodos, bem como falência da hematopoese. Muitos pacientes, no entanto, são assintomáticos ao diagnóstico.

A história natural do LF é heterogênea, e os pacientes apresentam caracteristicamente períodos de remissão com duração imprevisível, de modo que apenas aqueles com sintomas ou com rápida progressão da doença necessitam tratamento antineoplásico [\(1\)](#). Alguns pacientes têm doença indolente que apresenta pouca ou nenhuma progressão ao longo de várias décadas. Assim, certos pacientes podem permanecer em seguimento por período variável, sob observação clínica, e mesmo nunca necessitarem de radioterapia ou de tratamento sistêmico (quimioterapia). Em contraste, ao longo dos anos, 20% a 30% dos pacientes falecem devido a transformação de sua doença para linfoma de alto grau ou por complicações clínicas decorrentes do LF.

Os objetivos do cuidado do doente com LF são reduzir o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, menos comumente, a finalidade curativa [\(1\)](#). A cada sucessiva recidiva e retratamento, os períodos livres de progressão da doença e a sobrevida diminuem. Opções de tratamento sistêmico de primeira linha para doentes sintomáticos incluem quimioterapia com agente único ou a combinação de agentes alquilantes, com ou sem corticosteróide.