Nota Técnica 368503

Data de conclusão: 27/06/2025 13:48:18

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Barra do Rio Azul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 368503

CID: C82.2 - Linfoma não-Hodgkin, grandes células, folicular

Diagnóstico: (C82.2) Linfoma não-Hodgkin, grandes células, folicular.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

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.

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? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide tabela CMED.

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 e uma revisão sistemática. O ensaio clínico 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 (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 sobrevida global 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 revisão sistemática foi publicada em 2011 e demonstrou que o uso do rituximabe aumentou a sobrevida global 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).
Recentemente o CONITEC emitiu um relatório de recomendação de rituximabe em monoterapia para pacientes com linfoma folicular assintomático independentemente do estádio inicial. Foi avaliado ensaio clínico randomizado (ECR) (4) com três braços, 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% (IC95% 29 a 43) no grupo de espera vigilante e 82% (IC95% 77 a 88) no grupo rituximabe de manutenção (HR 0,23; IC95% 0,16 a 0,32; P<0,0001), e a sobrevida global em 3 anos foi de 94% (IC95% 90 a 98) para o grupo de espera vigilante e 97% (IC95% 94 a 99) para o grupo rituximabe de manutenção, sem diferença entre os dois grupos (HR 0,73; IC95% 0,34 a 1,54; P=0,40) (6).
Uma revisão sistemática publicada em 2018 apresenta resultados semelhantes (7). 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 sobrevida livre de

progressão em 6 anos (59,2% vs. 42,7%; HR 0,58; IC95% 0,48 a 0,69; P<0,001), porém sem impacto em sobrevida global (cerca de 88% para ambos os grupos) e qualidade de vida (8). O segundo estudo citado nesta revisão sistemática randomizou pacientes idosos (60 a 75 anos) e não demonstrou diferença em ambos os desfechos (sobrevida livre de progressão e sobrevida global) (9).

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 revisão sistemática com metanálise, desta vez utilizando dados individuais dos participantes (10). Neste estudo, todos os pesquisadores de ensaios clínicos randomizados 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 sobrevida livre de progressão 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 sobrevida global 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 sobrevida global 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 sobrevida global 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 sobrevida livre de progressão, porém não impacta na sobrevida global 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 SOL10 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML		R$ 5.571,10	R$ 55.710,00
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL10 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 10 ML		R$ 1.114,21	R$ 11.142,10
TOTAL	R$66.853,10			

* 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*(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 maio de 2025 e a prescrição juntada ao processo (Evento 1, OUT3, Página 4), foi elaborada a tabela acima com o custo dos dois anos de tratamento.
Em sua avaliação econômica o relatório da CONITEC realizou uma análise de sobrevida particionada com horizonte temporal de 40 anos (lifetime), considerando os estados de saúde pré e pós progressão e morte, construída a partir dos dados de SG e SLP do ECR identificado. A indução e manutenção com rituximabe se apresentaram como intervenções dominantes, reduzindo os custos relacionados com a progressão da doença e com benefício incremental em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) (0,34 e 0,71 QALY, respectivamente) quando comparado à espera vigilante. A incorporação de rituximabe pode aumentar o orçamento ao longo de cinco anos em R$ 110.517,00 num cenário onde apenas a terapia de indução estaria disponível e de R$ 883.461,00 num cenário onde tanto a terapia de indução quanto terapia de manutenção estariam disponíveis (6).
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 (11). 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 (12). 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 sobrevida global 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; U$ 34.842 nos EUA e AUD$ 74.989 na Austrália. Em todos estes cenários o tratamento foi considerado custo-efetivo (14).

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: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe relatar que a manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos cada caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário

Apesar das evidências apresentadas e do potencial benefício em termos de sobrevida livre de progressão, o tratamento de manutenção em pacientes assintomáticos ainda é controverso 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.

A despeito da relação de custo-benefício favorável nos estudos realizados em países de alta renda, o rituximabe para tratamento de manutenção em linfoma folicular já foi submetido a avaliação pela CONITEC no contexto nacional do SUS, com parecer desfavorável. Além do benefício modesto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença que, embora apresente uma boa expectativa de vida, pode trazer prejuízos à qualidade de vida e risco de transformação para linfoma agressivo. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e avaliação desfavorável emitida pela CONITEC, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável

A respeito do eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído, restam incertezas clínicas. Não há estudos ou evidências científicas sobre tal situação. O principal risco com a suspensão do tratamento fornecido através de antecipação de tutela é o de progressão da doença. No entanto, este risco também existe na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que eventual progressão da doença ou período de remissão seja inequivocamente causada pelo tratamento. Por fim, não identificamos necessidade de suspensão gradual da medicação.

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
2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1a e 2a linha. [Internet]. 2013. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RTX_linfomafolicular_81-FINAL.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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Rituximabe em monoterapia N° 906 para pacientes com linfoma folicular assintomático, independentemente do estádio inicial. Disponível em: Relatório de recomendação 906 - Rituximabe em monoterapia (www.gov.br)
7. Hilal T, Leis JF, Reeder CB. Rituximab maintenance therapy after first-line induction chemoimmunotherapy for follicular lymphoma. JAMA Oncol. 2018;4(6):859–60.
8. 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;
9. 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.
10. 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.
11. 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
12. 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
13. 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
14. Monga N, Garside J, Gurung B, Quigley J, O'Donovan P, Tapprich 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 apresenta laudos médicos informando o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin folicular grau 3B (Evento 1, OUT3, Página 3), com diagnóstico realizado em maio de 2023. Diagnóstico confirmado por biópsia e imunohistoquímica conforme anexo (Evento 120, LAUDO2, Página 1). Realizou tratamento de primeira linha com o protocolo R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) até fevereiro de 2024, totalizando 8 ciclos de tratamento. Embora sem exames comprobatórios anexados, é relatada resposta completa da doença. Pleiteia o uso de rituximabe a cada 2 meses por período de 2 anos como manutenção da resposta após término de tratamento. Cabe destacar que a parte autora já está em uso do medicamento através de antecipação de tutela desde junho de 2024 (Evento 12 - DESPADEC1).
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 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 corticosteroide.