Nota Técnica 396483

Data de conclusão: 29/08/2025 07:51:18

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Valentim/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

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

Tecnologia 396483

CID: C82 - Linfoma não-Hodgkin, folicular (nodular)

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin, folicular (nodular) (C82)

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 600 mg (um frasco de 500 mg + um frasco de 100 mg) - cada aplicação. Diluir em 250 ml de SF 0,9%. Fazer EV (endovenoso) com velocidade de infusão de 50 ml/hora.
Ciclo 1: uma vez por semana, durante 4 semanas (D1, D8, D15 e D22). Dose total: 4 frascos ampolas de 500 mg + 4 frascos ampolas de 100 mg.
Ciclo 2 ao Ciclo 6: no D1 de cada ciclo. Dose total: 5 frascos ampolas de 500 mg + 5 frascos ampolas de 100 mg.
Ciclos a cada 28 dias.

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? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Entre as alternativas disponíveis no SUS estão diferentes regimes de poliquimioterapia citotóxica, radioterapia e terapia paliativa.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide 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: 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 estudo AUGMENT foi um ensaio de fase 3, duplo-cego, randomizado e multicêntrico que comparou os resultados da terapia lenalidomida + rituximabe (LR) (n = 178) com rituximabe + placebo (R-placebo) (n = 180) em pacientes com linfomas indolentes recidivados ou refratários (4). Os pacientes foram randomizados em proporção 1:1 para os grupos LR ou R-placebo. O desfecho primário avaliado foi a sobrevida livre de progressão (SLP). No início do estudo, 81% dos pacientes apresentavam linfoma folicular e 19% linfoma de zona marginal. A maioria apresentava doença em estágio III ou IV (73%) e havia recebido quimioterapia prévia contendo rituximabe (72%). A combinação LR demonstrou uma mediana de SLP de 39,4 meses, comparada a 14,1 meses no grupo R-placebo, com uma razão de risco (HR) de 0,46 (P < 0,001). Observou-se uma taxa de resposta global de 78% no grupo LR, em comparação com 53% no grupo R-placebo (P < 0,001), enquanto a taxa de resposta completa foi de 34% e 18%, respectivamente (P = 0,001). Em pacientes com LF, os resultados de sobrevida global (SG) favoreceram o grupo LR (HR: 0,45; IC95%: 0,22–0,92; P = 0,02), com 11 mortes entre os tratados com LR, em comparação com 24 no grupo R-placebo. A sobrevida estimada em 2 anos entre esses pacientes foi de 95% (IC95%: 90–98%) no grupo LR e 86% (IC95%: 79–91%) no grupo R-placebo. Dados de acompanhamento de 5 anos confirmaram os benefícios da combinação, com uma mediana de SLP de 27,6 meses no grupo LR, frente a 14,3 meses no grupo R-placebo (HR = 0,50; P < 0,0001) (5). Em relação à segurança, 174 pacientes que receberam LR (99%) e 173 que receberam R-placebo (96%) apresentaram eventos adversos de qualquer grau dentro de 28 dias após a última dose, incluindo neutropenia (58% vs. 22%), diarreia (31% vs. 23%), constipação (26% vs. 14%), leucopenia (20% vs. 9%), anemia (16% vs. 4%), trombocitopenia (15% vs. 4%) e exacerbação do tumor (11% vs. 1%), respectivamente. Entre os eventos adversos graves, pneumonia foi o mais frequente, ocorrendo em cinco pacientes (3%) em cada grupo. Trombose venosa profunda ocorreu em três pacientes (2%) do grupo LR e em um paciente (1%) do grupo R-placebo, sendo apenas uma dessas incidências (grupo LR) considerada evento adverso grave. Segundos cânceres primários foram relatados em seis pacientes (3%) no grupo LR e em 10 pacientes (6%) no grupo R-placebo. Dois

pacientes morreram em decorrência de segundo câncer primário, ambos no grupo R-placebo (4).
Em relação ao uso do rituximabe como monoterapia, um estudo teve como objetivo comparar a eficácia do rituximabe administrado em esquema padrão (4 doses semanais) versus esquema prolongado (4 doses adicionais a cada 2 meses) em pacientes com linfoma folicular (6). Foram incluídos 202 pacientes, sendo 64 sem tratamento prévio e 138 previamente tratados. Os pacientes que apresentaram resposta à indução foram randomizados em dois braços: o grupo A, em observação (sem tratamento), e o grupo B, que recebeu tratamento prolongado com rituximabe a cada 2 meses. Dentre os 185 pacientes incluídos na análise, na semana 12, a taxa de resposta global foi de 52% (IC95%: 45%–60%), com 8% de remissão completa. A taxa de resposta foi significativamente maior entre pacientes sem tratamento prévio em comparação aos previamente tratados (67% vs 46%), assim como a remissão completa (9% vs 8%; OR 2,34; p = 0,0097). A média de seguimento foi de 9,5 anos. A mediana de sobrevida livre de eventos foi de 13 meses no grupo A e 24 meses no grupo B (P < 0,001). Após 8 anos, 27% dos pacientes do grupo B permaneciam livres de eventos, comparado a apenas 5% no grupo A. Entre os pacientes sem tratamento prévio que responderam à indução, 45% continuavam livres de eventos após 8 anos no grupo B. A sobrevida global (OS) não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (P = 0,0813), com taxas de mortalidade de 46% no grupo A e 32% no grupo B. Em relação à toxicidade, foram observadas reações agudas e subagudas, consistindo principalmente em reações relacionadas à infusão, citopenias, infecções e outras condições raras. O estudo não identificou efeitos a longo prazo atribuíveis ao rituximabe. A incidência de neoplasias secundárias foi de 15%, distribuída igualmente entre os dois grupos.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL9 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML ** CAP **		R$ 5.571,10	R$ 50.139,9
	10 MG/ML SOL9 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 1.114,21	R$ 10.027,89
TOTAL	R$ 60.221,79			

* 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 agosto de 2025 e a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do tratamento para as 9 aplicações compreendidas dentro dos 6 ciclos de tratamento prescrito.
Em avaliação realizada pela CONITEC em 2024 (2), concluiu-se que a associação de rituximabe com lenalidomida pode aumentar a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP) em indivíduos com linfoma folicular e com falha ou refratários a tratamento de primeira linha. Os estudos sugerem que, em termos de desfechos primários (melhora da SG, SLP), a combinação é a opção preferencial, devido à maior eficácia no tratamento de pacientes com LF previamente expostos às terapias disponíveis no SUS, mantendo um perfil de segurança aceitável. Na avaliação econômica, o uso da terapia combinada resultou em ganho de 3,10 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) quando comparado ao rituximabe isolado, com incremento de custos de R$ 187.187,00. Considerando o limiar de custo-efetividade, a análise demonstrou que a combinação é custo-efetiva, com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 60.297,00 por QALY). Em 95,3% das simulações, a lenalidomida permaneceu como alternativa custo-efetiva para o limiar de R$ 120.000/QALY. No entanto, devido à grande incerteza quanto ao benefício em termos de SG, quando o HR da SG aplicado ao modelo corresponde ao limite superior do IC95%, a RCEI ultrapassa o limiar de custo-efetividade proposto. Cabe frisar que o preço final para incorporação considerado pela CONITEC foi de R$ 199,00 para rituximabe 10 mg/ml (fr. 10 ml) e de R$ 820,00 para rituximabe 10 mg/ml (fr. 50 ml); para lenalidomida 20 mg, cápsula dura o preço foi de R$ 576,00.
A CONITEC, em outro relatório sobre rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha (7), recomenda a incorporação do rituximabe para o tratamento de pacientes com linfoma folicular tanto na quimioterapia de primeira linha quanto na quimioterapia de segunda linha (em pacientes previamente tratados com quimioterapia sistêmica sem rituximabe). Estimou-se que, em 2013, o impacto financeiro anual da incorporação do rituximabe, considerando o valor de R$ 4,10/mg, seria de R$ 28.259.865,00.
A agência NICE (do inglês - National Institute for Health Care and Excellence), do Reino Unido, avaliou a custo-utilidade comparando a combinação de rituximabe com lenalidomida com esquemas de quimioterapia usuais para LF (8). Neste estudo as razões de custo efetividade incrementais em comparação com R-CHOP, R-COP e rituximabe foram £ 27.768 (£ 16.874-44.888), £ 41.602 (£ 23.135-59.810) e £ 23.412 (£ 18.778-27.156) por QALY ganho, respectivamente. Apesar de extrapolar o limiar de disponibilidade a pagar de £ 20.000, esta tecnologia teve incorporação recomendada pelo NICE, mediante acordo comercial com a empresa fornecedora de lenalidomida.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento da sobrevida livre de progressão e sobrevida global quando utilizada a combinação rituximabe+lenalidomida. Para o tratamento em monoterapia a taxa de resposta foi de 46% e a taxa de remissão completa foi de 8% no grupo previamente tratado.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente cabe explicitar que o laudo anexado ao processo descreve a indicação do tratamento combinado com lenalidomida e rituximabe, no entanto consta na prescrição apenas informações referentes ao tratamento com rituximabe. Como descrito acima, existe estudo de boa qualidade metodológica demonstrando benefício de mais de 25 meses em sobrevida livre de progressão do tratamento combinado em relação ao tratamento apenas com rituximabe. Em relação ao tratamento com rituximabe como monoterapia após o uso em linhas anteriores de tratamento permanece incerto e não é recomendado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas vigentes (1).
Como não fica claro a origem do provimento de lenalidomida ou até mesmo se esse fármaco fará parte do esquema terapêutico da parte autora, visto que não consta nas prescrições anexadas ao processo, nos impõe o parecer desfavorável. Frente à apresentação de novos documentos, nos colocamos inteiramente à disposição para eventuais esclarecimentos ou novas intimações após os esclarecimentos necessários.

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 out [citado 17 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_linfomafolicular_10102014.pdf
2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Lenalidomida em combinação com rituximabe para pacientes com linfoma folicular previamente tratados [Internet]. 2024 jun [citado 17 de agosto de 2025]. Report No.: 905. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/lenalidomida-em-combinacao-com-rituximabe-para-pacientes-com-linfoma-folicular-previamente-tratados
3. Abdulla NE, Ninan MJ, Markowitz AB. Rituximab: current status as therapy for malignant and benign hematologic disorders. BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther. 1o de abril de 2012;26(2):71–82.
4. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de maio de 2019;37(14):1188–99.
5. Leonard JP, Trneny M, Offner F, Mayer J, Zhang H, Nowakowski GS, et al. Five-year results and overall survival update from the phase 3 randomized study AUGMENT : lenalidomide plus rituximab (R-2) vs rituximab plus placebo in patients with relapsed/refractory indolent Non-Hodgkin lymphoma. Em: BLOOD [Internet]. Amer Soc Hematology; 2022 [citado 17 de agosto de 2025]. p. 561–3. Disponível em: http://hdl.handle.net/1854/LU-01H32EH497M6SYR9GHK86W99PD
6. Martinelli G, Hsu Schmitz SF, 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. 10 de outubro de 2010;28(29):4480–4.
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório n° 81 - Rituximabe para o tratamento de linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1a e 2a linha. dezembro de 2013; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/relatorio_rtx_linfomafolicular_81-final.pdf
8. Overview | Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma | Guidance | NICE [Internet]. [citado 17 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta627

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documento apresentado (Evento 11, OUT2, p. 1), trata-se de paciente portadora de linfoma folicular, diagnosticada em setembro de 2018, após quadro de dor lombar progressiva e perda de força em membros inferiores. Em exame de ressonância magnética da coluna foram identificadas múltiplas lesões vertebrais e volumosa massa extraóssea em D4, com estenose do canal dural e compressão medular, além de linfonodomegalias retroperitoneais. Em janeiro de 2019, tomografias de tórax e abdome confirmaram linfonodomegalias em cadeias paratraqueal, axilar, retroperitoneal e peritoneal, com infiltração difusa da gordura peritoneal. Precisou ser então submetida à cirurgia de descompressão medular e estudo imunohistoquímico (lesão vertebral e linfonodo axilar) confirmou linfoma folicular grau 1/2, estádio ECIII. Recebeu quimioterapia com protocolo R-CVP (rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona) de abril a agosto de 2019, evoluindo para remissão. Em janeiro de 2023, apresentou recidiva com nova lesão expansiva e linfonodomegalias em cadeias mamária interna, axilar e mediastinal. Biópsia confirmou tratar-se novamente de linfoma folicular grau 1/2. Indicada nova terapia, foi incluída em estudo clínico, mas excluída após intercorrência grave. Em 21/02/2023 teve infarto agudo do miocárdio, seguido de AVC hemorrágico, porém com recuperação funcional. Em novembro de 2023 ingressou em novo protocolo experimental, no entanto, após 11 meses, exames evidenciaram progressão da doença. Apresenta contraindicação absoluta a drogas cardiotóxicas. Atualmente encontra-se com doença ativa e sintomática. Em relatório médico de 16/06/2025 (Evento 1, OUT3, Página 4) solicita iniciar tratamento com rituximabe e lenalidomida, no entanto, nas prescrições consta somente o medicamento rituximabe. Neste contexto, pleiteia tratamento para linfoma folicular com rituximabe por período determinado.
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 corticosteróide.