Nota Técnica 464727

Data de conclusão: 06/02/2026 10:42:31

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sapucaia do Sul/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 464727-A

CID: C85 - Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado (C85)

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: IV

Posologia: dose de 375 mg/m², paciente necessita de 650 mg com 1 aplicação a cada ciclo de quimioterapia (intervalo de 21 dias), durante 6 ciclos.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: Quimioterapia citotóxica (convencional), radioterapia e medidas de suporte clínico.

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 a receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua especificamente sobre o antígeno transmembrana CD20, que é expresso desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros e está presente em mais de 95% de todas as células B dos LNH. Por essa característica, o rituximabe inicia reações imunológicas que levarão à destruição das células B (6).
O ibrutinibe é um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton (BTK). Ao bloquear o BTK, o ibrutinibe diminui a sobrevivência e a migração dos linfócitos B, atrasando assim a progressão do câncer. Apresenta boa biodisponibilidade via oral, com meia-vida de 4-6 horas, grande volume de distribuição e metabolismo predominantemente hepático (7). Entre seus efeitos adversos estão distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos em mucosas e pele, fibrilação atrial e infecções particularmente pneumonias bacterianas e fúngicas.
A natureza frequentemente localizada de alguns subtipos de LZM restringe o número de pacientes elegíveis para terapias sistêmicas e para a participação em ensaios clínicos. Há poucos estudos clínicos prospectivos envolvendo pacientes com esse tipo de linfoma. Muitos casos são excluídos por não atenderem aos critérios de tamanho de lesão definidos pela Classificação de Lugano (2014), mesmo quando há doença sistêmica sintomática (8).
Os ensaios clínicos pivotais em linfomas não Hodgkin (LNH) indolentes geralmente adotam desfechos primários desenvolvidos para o linfoma folicular (FL) e analisam todos os subtipos de LZM como uma única categoria. Essa abordagem limita o poder estatístico das análises de subgrupos e dificulta a demonstração robusta da eficácia terapêutica. Em sua maioria, os dados sobre tratamento derivam de séries retrospectivas e da extrapolação da experiência acumulada em outros tipos de linfoma. A inclusão conjunta de pacientes com FL e LZM em um mesmo desenho de estudo, por exemplo, representa um obstáculo aos avanços translacionais, pois dificulta o aprofundamento na caracterização fisiopatológica e na avaliação detalhada da eficácia e segurança de agentes inovadores (8).
Atualmente não há ensaios clínicos experimentais que avaliem o uso de rituximabe associado ao ibrutinibe em pacientes no contexto de LNH de zona marginal refratários.
O estudo SELENE é um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a adição de ibrutinib (560 mg/dia, por via oral) à quimioterapia imunoterápica, composta por bendamustina e rituximabe (BR) ou rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP), em comparação com placebo associado à quimioterapia imunoterápica, em 403 pacientes adultos com linfoma folicular (86%) ou linfoma de zona marginal (14%) recidivado ou refratário após uma linha prévia de tratamento com quimioterapia imunoterápica contendo anticorpo anti-CD20 (9). A população estudada tinha mediana de idade de 59 anos, escore de ECOG de 0 a 1 e doença mensurável, com estratificação por regime de quimioterapia imunoterápica, histologia e linhas prévias de tratamento. O desfecho primário, sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador, não mostrou melhora significativa com ibrutinibe mais quimioterapia imunoterápica (mediana de 40,5 meses; razão de risco [HR] de 0,81 [intervalo de confiança de

95% [IC95%]: 0,63-1,04]; p = 0,0922) em relação a placebo mais quimioterapia imunoterápica (mediana de 23,8 meses), embora tenha havido tendência favorável e duração de resposta mais longa (44,3 meses versus 21,7 meses). Os desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG) semelhante (mediana não alcançada; HR de 0,98), taxa de resposta objetiva comparável (92% versus 91%) e taxa de resposta completa ligeiramente superior no braço com ibrutinibe (55% versus 50%), porém com perfil de segurança menos favorável nesse grupo (eventos adversos [AEs] de grau ? 3: 86% versus 75%; descontinuações: 31% versus 19%), compatível com os perfis conhecidos de ibrutinibe e da quimioterapia imunoterápica.

No cenário de uso prévio de uma terapia anti-CD20, como o rituximabe, seguido de monoterapia com ibrutinibe, há o estudo de fase 2, multicêntrico, aberto e não randomizado (PCYC-1121), que avaliou a eficácia e a segurança do ibrutinib em monoterapia (560 mg/dia, por via oral) em 63 pacientes com linfoma de zona marginal recidivado/refratário, previamente tratados com pelo menos uma terapia anti-CD20 (17 com rituximabe isolado [RTX], 40 com quimioimunoterapia baseada em RTX [RTX-CIT] e 6 com outras terapias), sem grupo controle formal. A população estudada compreendeu adultos com subtipos extranodal (51%), nodal (27%) e esplênico (22%), mediana de duas linhas prévias de terapia e mediana de acompanhamento de 33,1 meses. Os resultados principais revelaram taxa de resposta global (TRG) de 58% (10% de resposta completa), duração mediana de resposta (DMR) de 27,6 meses, sobrevida livre de progressão mediana (SLP) de 15,7 meses e sobrevida global mediana não alcançada (taxa de 72% aos 33 meses), com melhores resultados em pacientes com RTX prévio (TRG de 81%; SLP de 30,4 meses) em comparação com RTX-CIT (TRG de 51%; SLP de 13,8 meses). Os resultados secundários indicaram perfil de segurança consistente (anemia de grau ? 3 em 16%, infecções em 22% e fibrilação atrial em 8%) e respostas duráveis independentemente do subtipo de LZM (10).

Embora o ibrutinibe tenha recebido aprovação acelerada para essa indicação, com base nas taxas de resposta superiores ao esperado observadas no estudo de fase 2, de braço único (10), o fabricante retirou voluntariamente essa aprovação após a conclusão do estudo confirmatório de fase 3 SELENE, que avaliou a adição de ibrutinibe à quimioimunoterapia e não atingiu o desfecho primário de melhora na SLP (9).

O estudo de fase Ib com expansão que avaliou a combinação de ibrutinibe, lenalidomida e rituximabe (R2I) em linfoma do sistema nervoso central (SNC) recidivado/refratário consistiu em ensaio aberto de escalonamento de dose, no qual 25 pacientes adultos, previamente expostos em mediana a duas linhas de tratamento, receberam ibrutinibe em dose diária de 560 mg (nível 1) ou 840 mg (níveis 2-4), associado à lenalidomida (10 a 20 mg/dia nos dias 1-21) e rituximabe 500 mg/m² a cada 28 dias, por até 6 ciclos de rituximabe, 12 ciclos de lenalidomida e ibrutinibe em uso contínuo até progressão ou toxicidade inaceitável, sem grupo controle formal. Os eventos adversos mais frequentes foram trombocitopenia, rash cutâneo e linfopenia, sem registro de aspergilose ou toxicidades grau 5, e com associação entre aparecimento de rash e melhor SLP. A taxa de resposta global foi de 80%, com mediana de tempo para melhor resposta de 60 dias, SLP mediana de 4,3 meses e cerca de um terço dos pacientes mantendo resposta duradoura superior a 12 meses, enquanto a SG mediana não havia sido alcançada no seguimento mediano de 12,8 meses (11).

O ensaio clínico de fase Ib, aberto, não randomizado, de centro único, avaliou a combinação sequencial de ibrutinibe com metotrexato em alta dose (MTX-AD) e rituximabe em 15 pacientes adultos com linfoma do SNC recorrente/refratário (primário ou secundário), todos com linfoma difuso de grandes células B confirmado, ECOG de 0 a 2 e exposição prévia à quimioterapia com MTX-AD mais rituximabe, sendo a maioria previamente tratada com esquema contendo agente alquilante. O regime consistiu em MTX-AD 3,5 g/m² a cada 14 dias (8 doses em 4 ciclos de indução), rituximabe 500 mg/m² a cada 14 dias (8 doses) e ibrutinibe diário em dose

escalonada de 560 mg para 840 mg, mantido continuamente após a indução até progressão, toxicidade inaceitável ou óbito, com suspensão do ibrutinibe nos dias de infusão de MTX-AD e retomada cinco dias após a infusão ou após a depuração do fármaco. Não foram observadas toxicidades limitantes de dose nem óbitos relacionados ao tratamento; os eventos adversos grau 3-4 mais comuns incluíram linfopenia, elevação de transaminases, anemia e infecções pulmonares, com três eventos grau 4 (infecção pulmonar, linfopenia, neutropenia) e ausência de infecções fúngicas invasivas. A taxa de resposta global foi de 80% (8 respostas completas e 4 parciais), com resposta em 89% dos casos de linfoma primário do SNC e 67% dos linfomas secundários, mediana de SLP de 9,2 meses em toda a coorte, sobrevida global mediana não alcançada e associação entre respostas sustentadas e depuração de DNA tumoral circulante no líquor, sugerindo utilidade da biópsia líquida de líquido cefalorraquidiano para monitorização de doença e resistência ao ibrutinibe no SNC (12).
No estudo multicêntrico retrospectivo, que avaliou a efetividade do ibrutinibe em monoterapia com 119 pacientes com linfoma da zona marginal recidivado ou refratário, que incluiu os subtipos esplênico, MALT e nodal. Todos os pacientes haviam sido tratados com rituximabe, isolado ou associado a esquema quimioterápico. A taxa de resposta global foi de 58%, com 17% de respostas completas. A SLP mediana foi de 29 meses e a SG mediana foi de 71,4 meses, com duração mediana da resposta de 36,8 meses (13).

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$ 55.711,00
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL20 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 1.114,21	R$ 22.284,20
IBRUTINIBE	140 MG CAP13 DURA CT FR PLAS OPC X 120		R$ 54.289,85	R$ 705.768,05
TOTAL:	R$ 783.763,25			

Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. 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). O ibrutinibe é produzido pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Imbruvica® na forma farmacêutica de cápsulas de 140 mg e vendido em embalagens de 90 e 120 unidades. Conforme consulta à tabela CMED em dezembro de 2025 e a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo de 1 ano de tratamento.

Não foram encontrados outros estudos de custo-efetividade em contexto nacional ou internacional para o uso de rituximabe associado ao ibrutinibe no tratamento do LNH da zona marginal.

A análise de custo-eficácia (e outros desfechos econômicos) relacionados ao tratamento de linfoma não Hodgkin de baixo grau foram alvo de uma revisão sistemática de 2020 (13). Foram encontrados 25 estudos de custo-efetividade, sendo 24 de linfoma folicular (um outro tipo de linfoma não Hodgkin) e 1 que incluiu pacientes com linfoma folicular e linfoma de zona marginal. Os modelos de Markov foram os modelos de custo-efetividade mais utilizados. Para linfoma folicular, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de de U$ 28.565 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) para o uso de rituximabe em adição ao esquema CVP como primeira linha de tratamento em comparação com o esquema CVP isolado. No Reino Unido, os RCEIs foram £ 1.529-10.834 por QALY para a mesma comparação. Os autores ressaltam que não foi encontrada nenhuma evidência de custo efetividade para linfoma de zona marginal especificamente.

Não foi encontrado avaliação do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico para o rituximabe em monoterapia ou em combinação com ibrutinibe, em casos de LNH da zona marginal, conforme o caso em tela. Contudo, o NICE recomenda o rituximabe, dentro de sua autorização de comercialização, em combinação com quimioterapia para indução de remissão em pacientes com LNH folicular estágio 3 ou 4 recidivado; como monoterapia de manutenção após remissão induzida por quimioterapia (com ou sem rituximabe) nesses mesmos pacientes; e como monoterapia para tratamento de casos recidivados ou refratários quando todas as opções de quimioterapia foram exauridas devido a resistência ou intolerância (14). Com relação ao ibrutinibe, o NICE encerrou em julho de 2023 sua avaliação, informando que não seria possível realizar uma recomendação sobre o ibrutinibe para o tratamento do LNH da zona marginal porque a empresa não forneceu apresentação de evidências sobre a tecnologia (15). O NICE recomenda o ibrutinibe como opção para tratamento de linfoma de células do manto recidivado ou refratário em adultos, com as seguintes condições restritivas: o paciente deve ter recebido apenas uma linha prévia de terapia e a empresa farmacêutica deve fornecer o medicamento com o desconto de acordo comercial (16)

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? divulgou relatórios sobre o uso de ibrutinibe no linfoma da zona marginal que necessita de terapia sistêmica e já receberam pelo menos uma terapia anterior baseada em anti-CD20. Concluiu-se pelo benefício do tratamento, porém com os preços praticados não é uma alternativa custo-efetiva para o sistema de saúde deles (17). A razão incremental de custo efetividade estimada foi de CA$ 260.000.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Não é possível estimar o benefício clínico esperado. Os estudos disponíveis não representam integralmente o caso em tela. No melhor estudo encontrado, a SLP não demonstrou melhora significativa com o uso de ibrutinibe associado à quimioimunoterapia (mediana de 40,5 meses; razão de risco [HR]: 0,81; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 0,63–1,04; p = 0,0922) em comparação ao uso de placebo associado à quimioimunoterapia (mediana de 23,8 meses).

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora apresenta diagnóstico de linfoma da zona marginal, uma neoplasia linfoproliferativa rara, com características clínicas e biológicas distintas de outros subtipos de linfoma não Hodgkin. A raridade dessa condição contribui para a escassez de estudos clínicos robustos, o que dificulta a obtenção de evidências de alta qualidade para orientar a prática clínica.
O tratamento pleiteado consiste na associação de rituximabe com ibrutinibe. Contudo, observa-se que a parte autora iniciou o uso de ibrutinibe de forma isolada, sem registro de tratamento prévio com quimioimunoterapia contendo rituximabe, o que diverge do cenário clínico no qual o ibrutinibe foi avaliado.
No contexto do linfoma da zona marginal, os principais ensaios clínicos investigaram o uso de ibrutinibe em pacientes previamente expostos ao rituximabe e refratários a esse tratamento. Entre eles, destaca-se o estudo clínico randomizado de fase 3 SELENE (9), que avaliou a adição de ibrutinibe à quimioimunoterapia padrão. Esse estudo não demonstrou benefício significativo em sobrevida livre de progressão, não atingindo o desfecho primário. Portanto, não há evidência robusta de superioridade clínica do regime proposto em relação ao tratamento convencional com rituximabe, isolado ou em associação à quimioterapia.
Os estudos de fase Ib em linfoma do SNC, embora apresentem menor nível de evidência, sugerem que a combinação de ibrutinibe com agentes imunomoduladores (como a lenalidomida) e anticorpos monoclonais (como o rituximabe), bem como sua associação sequencial com metotrexato em alta dose e rituximabe, é viável e demonstra atividade clínica relevante em casos de doença recidivada ou refratária. No entanto, trata-se de estudos exploratórios, conduzidos em coortes pequenas e com baixo grau de evidência.
Em relação ao custo das tecnologias, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresenta perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira. Ou seja, o benefício obtido com sua incorporação não supera o benefício perdido em decorrência do deslocamento de outras intervenções em saúde que deixariam de ser financiadas com o mesmo investimento, configurando, portanto, uso inadequado dos recursos disponíveis ao sistema. Ademais, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento dos recursos públicos, que são escassos, possuem destinações específicas com pouca margem de realocação e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos à coletividade assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave como o linfoma. No entanto, diante da ausência de evidências clínicas robustas que sustentem benefício adicional, do perfil de segurança desfavorável e do custo-efetividade inadequado, além da inexistência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entende-se que se impõe parecer desfavorável à solicitação de uso do esquema rituximabe associado a ibrutinibe.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Arnold S Freedman, Jonathan W Friedberg, Jon C Aster. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma - UpToDate. In Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma

2. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up?. Ann Oncol. 1o de janeiro de 2020;31(1):17–29.

3. Sindel A, Al-Juhaishi T, Yazbeck V. Marginal Zone Lymphoma: State-of-the-Art Treatment. Curr Treat Options Oncol. 2019 Dec 5;20(12):90.

4. Zucca E, Campo E. Nodal marginal zone lymphoma. In: UpToDate, Freedman AS (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/nodal-marginal-zone-lymphoma. Acesso em: 29 jan. 2026.

5. Brasil. Ministério da Saúde. 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]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/relatorio_rtx_linfomafolicular_81-final.pdf

6. Juárez-Salcedo LM, Conde-Royo D, Quiroz-Cervantes K, Dalia S. Use of anti-CD20 therapy in follicular and marginal zone lymphoma: a review of the literature. Drugs Context. 2020 May 6;9:2019-9-3.

7. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 17 de dezembro de 2015;373(25):2425–37.

8. Alderuccio JP, Noy A. The treatment of marginal zone lymphoma. Blood. 2026 Jan 8;147(2):115?126

9. Nastoupil LJ, Hess G, Pavlovsky MA, et al. Phase 3 SELENE study: ibrutinib plus BR/R-CHOP in previously treated patients with follicular or marginal zone lymphoma. Blood Adv. 2023;7(22):7141-7150.

10. Noy A, de Vos S, Coleman M, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. Blood Adv. 2020;4(22):5773-5781.

11. Schaff LR, Piotrowski AF, Pentsova E, et al. Phase Ib study with expansion of ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in patients with relapsed/refractory central nervous system lymphoma. Neuro Oncol. 2025 Sep 17;27(8):2107-16.

12. Grommes C, Tang SS, Wolfe J, Kaley TJ, Daras M, Pentsova EI, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. Blood.

2019;133(5):436-45.

13. Monga N, Garside J, Gurung B, Quigley J, O'Donovan P, Tapprich C, Nastoupil L, Thieblemont C, Loefgren C. Cost-Effectiveness Analyses, Costs and Resource Use, and Health-Related Quality of Life in Patients with Follicular or Marginal Zone Lymphoma: Systematic Reviews. Pharmacoecon Open. 2020 Dec;4(4):575-591

14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage 3 or 4 follicular non-Hodgkin's lymphoma [Internet]. London: NICE; 2008. (Technology appraisal guidance TA137). Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta137.

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for treating relapsed or refractory marginal zone lymphoma [ID10525] – Discontinued appraisal [Internet]. London: NICE]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10525

16. National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [Internet]. London: NICE; 2018. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/chapter/1-Recommendations.

17. Imbruvica (ibrutinib): Treatment for marginal zone lymphoma – Clinical and economic review. | CADTH [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/imbruvica-ibrutinib-treatment-marginal-zone-lymphoma

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com os documentos acostados aos autos (Evento 1, LAUDO10, páginas 3–4; Evento 1, LAUDO13, página 2) e com o último laudo médico emitido (Evento 27, LAUDO3, página 1), a parte autora apresenta diagnóstico de linfoma de pequenos linfócitos, confirmado por biópsia de lesão peritoneal realizada em fevereiro de 2025. O quadro evoluiu para linfoma B de pequenos linfócitos da zona marginal (CID-10: C85), com estadiamento Ann Arbor IVB (doença avançada e sintomática, caracterizada por linfonodomegalias difusas cervicais, mediastinais, axilares e abdominais, esplenomegalia, massa mediastinal volumosa, acometimento do sistema nervoso central com paralisia facial e derrame pleural). Encontra-se em acompanhamento no serviço de Onco-Hematologia do Instituto Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre desde agosto de 2024. Iniciou tratamento com quatro ciclos de quimioterapia CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), realizados entre 29/04/2025 e 17/07/2025, com progressão confirmada por PET-CT (escore Lugano 4). Posteriormente, foi submetida a quimioterapia intratecal (citarabina, dexametasona e metotrexato) em 20/10/2025, por um ciclo, apresentando dor local persistente. Encontra-se em uso de ibrutinibe desde 18/10/2025, medicamento adquirido por meios próprios, com excelente resposta clínica. Realizou, ainda, radioterapia para o sistema nervoso central (13 sessões, totalizando 23,4 Gy) entre novembro e dezembro de 2025. Nesse contexto, pleiteia o

tratamento com rituximabe em combinação com ibrutinibe.
Os linfomas não Hodgkin (LNH) compreendem um grupo diverso de malignidades hematológicas que são derivadas de progenitores de células B, progenitores de células T, células B maduras, células T maduras ou (raramente) células matadoras naturais (células NK). O LNH é visto em pacientes de todas as idades, raças e níveis socioeconômicos. O diagnóstico e a classificação do LNH requerem uma amostra de biópsia adequada e uma revisão patológica especializada porque as manifestações clínicas, o prognóstico e o manejo dos linfomas variam amplamente de acordo com seu tipo (1).
O linfoma da zona marginal (LZM) é um linfoma indolente de células B, sendo um subtipo incomum de LNH - representando aproximadamente 5 a 15% dos casos (2). De acordo com o último guideline da Sociedade Européia de Oncologia (2) (do inglês, European Society for Medical Oncology ou ESMO), publicado em 2020, eles são classificados em: LZM extranodal, de tecido linfóide associado à mucosa (também chamado de linfoma MALT); LZM esplênico, com ou sem linfócitos vilosos; ou LZM nodal, com ou sem células B monocitóides. Estas são três entidades clínicas distintas, com critérios diagnósticos específicos, diferentes características genéticas, e distinto comportamento clínico e implicações terapêuticas.
O tratamento depende da classificação do linfoma, dos sintomas apresentados, de condições associadas (particularmente infecção por vírus da hepatite C), e da tolerabilidade ou preferência dos pacientes. Em pacientes que requerem tratamento sistêmico, quimioterapia, imunoterapia ou quimioimunoterapia combinada são opções terapêuticas. Normalmente, o tratamento sistêmico é preferido em pacientes com doença sistêmica sintomática, que apresentem contra-indicações para radioterapia, falha após antibióticos ou após terapia local (radioterapia ou cirurgia), e também naqueles com transformação histológica (2). A quimioterapia sistêmica pode ser feita com fármacos citotóxicos ou anticorpos monoclonais, como o rituximabe (3).
Terapias-alvo, como os inibidores da tirosina quinase de Bruton e a lenalidomida, constituem alternativas terapêuticas para casos de linfoma de zona marginal (LZM) recidivado ou refratário. Esses tratamentos podem ter relevância especial para pacientes cuja doença progride em até 24 meses após o término da quimioterapia inicial, grupo que costuma apresentar pior prognóstico em comparação àqueles com remissões mais prolongadas. Além disso, tais agentes podem ser considerados em situações de múltiplas recaídas. Investigações clínicas têm avaliado o uso de inibidores de BTK, entre eles, ibrutinibe, zanubrutinibe e acalabrutinibe, e da lenalidomida em portadores de LZM, embora a maioria dos estudos disponíveis apresente limitações associadas ao pequeno número de participantes e ao curto tempo de seguimento (4).

Tecnologia 464727-B

CID: C85 - Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado (C85)

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: IBRUTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: ibrutinibe 140mg contínuo. Tomar 04 comprimidos VO 1x/dia. Solicito liberação de medicação por 06 meses.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: IBRUTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Quimioterapia citotóxica (convencional), radioterapia e medidas de suporte clínico.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IBRUTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IBRUTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IBRUTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O rituximabe é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga a receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua especificamente sobre o antígeno transmembrana CD20, que é expresso desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros e está presente em mais de 95% de todas as células B dos LNH. Por essa característica, o rituximabe inicia reações imunológicas que levarão à destruição das células B (6).
O ibrutinibe é um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton (BTK). Ao bloquear o BTK, o ibrutinibe diminui a sobrevivência e a migração dos linfócitos B, atrasando assim a progressão do câncer. Apresenta boa biodisponibilidade via oral, com meia-vida de 4-6 horas, grande volume de distribuição e metabolismo predominantemente hepático (7). Entre seus efeitos adversos estão distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos em mucosas e pele, fibrilação atrial e infecções particularmente pneumonias bacterianas e fúngicas.
A natureza frequentemente localizada de alguns subtipos de LZM restringe o número de pacientes elegíveis para terapias sistêmicas e para a participação em ensaios clínicos. Há poucos estudos clínicos prospectivos envolvendo pacientes com esse tipo de linfoma. Muitos casos são excluídos por não atenderem aos critérios de tamanho de lesão definidos pela Classificação de Lugano (2014), mesmo quando há doença sistêmica sintomática (8).
Os ensaios clínicos pivotais em linfomas não Hodgkin (LNH) indolentes geralmente adotam desfechos primários desenvolvidos para o linfoma folicular (FL) e analisam todos os subtipos de LZM como uma única categoria. Essa abordagem limita o poder estatístico das análises de subgrupos e dificulta a demonstração robusta da eficácia terapêutica. Em sua maioria, os dados sobre tratamento derivam de séries retrospectivas e da extrapolação da experiência acumulada em outros tipos de linfoma. A inclusão conjunta de pacientes com FL e LZM em um mesmo desenho de estudo, por exemplo, representa um obstáculo aos avanços translacionais, pois dificulta o aprofundamento na caracterização fisiopatológica e na avaliação detalhada da eficácia e segurança de agentes inovadores (8).
Atualmente não há ensaios clínicos experimentais que avaliem o uso de rituximabe associado ao ibrutinibe em pacientes no contexto de LNH de zona marginal refratários.
O estudo SELENE é um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a adição de ibrutinib (560 mg/dia, por via oral) à quimioterapia imunoterápica, composta por bendamustina e rituximabe (BR) ou rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP), em comparação com placebo associado à quimioterapia imunoterápica, em 403 pacientes adultos com linfoma folicular (86%) ou linfoma de zona marginal (14%) recidivado ou refratário após uma linha prévia de tratamento com quimioterapia imunoterápica contendo anticorpo anti-CD20 (9). A população estudada tinha

mediana de idade de 59 anos, escore de ECOG de 0 a 1 e doença mensurável, com estratificação por regime de quimioterapia imunoterápica, histologia e linhas prévias de tratamento. O desfecho primário, sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador, não mostrou melhora significativa com ibrutinibe mais quimioterapia imunoterápica (mediana de 40,5 meses; razão de risco [HR] de 0,81 [intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 0,63-1,04]; p = 0,0922) em relação a placebo mais quimioterapia imunoterápica (mediana de 23,8 meses), embora tenha havido tendência favorável e duração de resposta mais longa (44,3 meses versus 21,7 meses). Os desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG) semelhante (mediana não alcançada; HR de 0,98), taxa de resposta objetiva comparável (92% versus 91%) e taxa de resposta completa ligeiramente superior no braço com ibrutinibe (55% versus 50%), porém com perfil de segurança menos favorável nesse grupo (eventos adversos [AEs] de grau ? 3: 86% versus 75%; descontinuações: 31% versus 19%), compatível com os perfis conhecidos de ibrutinibe e da quimioterapia imunoterápica.

No cenário de uso prévio de uma terapia anti-CD20, como o rituximabe, seguido de monoterapia com ibrutinibe, há o estudo de fase 2, multicêntrico, aberto e não randomizado (PCYC-1121), que avaliou a eficácia e a segurança do ibrutinib em monoterapia (560 mg/dia, por via oral) em 63 pacientes com linfoma de zona marginal recidivado/refratário, previamente tratados com pelo menos uma terapia anti-CD20 (17 com rituximabe isolado [RTX], 40 com quimioimunoterapia baseada em RTX [RTX-CIT] e 6 com outras terapias), sem grupo controle formal. A população estudada compreendeu adultos com subtipos extranodal (51%), nodal (27%) e esplênico (22%), mediana de duas linhas prévias de terapia e mediana de acompanhamento de 33,1 meses. Os resultados principais revelaram taxa de resposta global (TRG) de 58% (10% de resposta completa), duração mediana de resposta (DMR) de 27,6 meses, sobrevida livre de progressão mediana (SLP) de 15,7 meses e sobrevida global mediana não alcançada (taxa de 72% aos 33 meses), com melhores resultados em pacientes com RTX prévio (TRG de 81%; SLP de 30,4 meses) em comparação com RTX-CIT (TRG de 51%; SLP de 13,8 meses). Os resultados secundários indicaram perfil de segurança consistente (anemia de grau ? 3 em 16%, infecções em 22% e fibrilação atrial em 8%) e respostas duráveis independentemente do subtipo de LZM (10).

Embora o ibrutinibe tenha recebido aprovação acelerada para essa indicação, com base nas taxas de resposta superiores ao esperado observadas no estudo de fase 2, de braço único (10), o fabricante retirou voluntariamente essa aprovação após a conclusão do estudo confirmatório de fase 3 SELENE, que avaliou a adição de ibrutinibe à quimioimunoterapia e não atingiu o desfecho primário de melhora na SLP (9).

O estudo de fase Ib com expansão que avaliou a combinação de ibrutinibe, lenalidomida e rituximabe (R2I) em linfoma do sistema nervoso central (SNC) recidivado/refratário consistiu em ensaio aberto de escalonamento de dose, no qual 25 pacientes adultos, previamente expostos em mediana a duas linhas de tratamento, receberam ibrutinibe em dose diária de 560 mg (nível 1) ou 840 mg (níveis 2-4), associado à lenalidomida (10 a 20 mg/dia nos dias 1-21) e rituximabe 500 mg/m² a cada 28 dias, por até 6 ciclos de rituximabe, 12 ciclos de lenalidomida e ibrutinibe em uso contínuo até progressão ou toxicidade inaceitável, sem grupo controle formal. Os eventos adversos mais frequentes foram trombocitopenia, rash cutâneo e linfopenia, sem registro de aspergilose ou toxicidades grau 5, e com associação entre aparecimento de rash e melhor SLP. A taxa de resposta global foi de 80%, com mediana de tempo para melhor resposta de 60 dias, SLP mediana de 4,3 meses e cerca de um terço dos pacientes mantendo resposta duradoura superior a 12 meses, enquanto a SG mediana não havia sido alcançada no seguimento mediano de 12,8 meses (11).

O ensaio clínico de fase Ib, aberto, não randomizado, de centro único, avaliou a combinação sequencial de ibrutinibe com metotrexato em alta dose (MTX-AD) e rituximabe em 15 pacientes

adultos com linfoma do SNC recorrente/refratário (primário ou secundário), todos com linfoma difuso de grandes células B confirmado, ECOG de 0 a 2 e exposição prévia à quimioterapia com MTX-AD mais rituximabe, sendo a maioria previamente tratada com esquema contendo agente alquilante. O regime consistiu em MTX-AD 3,5 g/m² a cada 14 dias (8 doses em 4 ciclos de indução), rituximabe 500 mg/m² a cada 14 dias (8 doses) e ibrutinibe diário em dose escalonada de 560 mg para 840 mg, mantido continuamente após a indução até progressão, toxicidade inaceitável ou óbito, com suspensão do ibrutinibe nos dias de infusão de MTX-AD e retomada cinco dias após a infusão ou após a depuração do fármaco. Não foram observadas toxicidades limitantes de dose nem óbitos relacionados ao tratamento; os eventos adversos grau 3-4 mais comuns incluíram linfopenia, elevação de transaminases, anemia e infecções pulmonares, com três eventos grau 4 (infecção pulmonar, linfopenia, neutropenia) e ausência de infecções fúngicas invasivas. A taxa de resposta global foi de 80% (8 respostas completas e 4 parciais), com resposta em 89% dos casos de linfoma primário do SNC e 67% dos linfomas secundários, mediana de SLP de 9,2 meses em toda a coorte, sobrevida global mediana não alcançada e associação entre respostas sustentadas e depuração de DNA tumoral circulante no líquor, sugerindo utilidade da biópsia líquida de líquido cefalorraquidiano para monitorização de doença e resistência ao ibrutinibe no SNC (12).
No estudo multicêntrico retrospectivo, que avaliou a efetividade do ibrutinibe em monoterapia com 119 pacientes com linfoma da zona marginal recidivado ou refratário, que incluiu os subtipos esplênico, MALT e nodal. Todos os pacientes haviam sido tratados com rituximabe, isolado ou associado a esquema quimioterápico. A taxa de resposta global foi de 58%, com 17% de respostas completas. A SLP mediana foi de 29 meses e a SG mediana foi de 71,4 meses, com duração mediana da resposta de 36,8 meses (13).

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$ 55.711,00
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL20 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 1.114,21	R$ 22.284,20
IBRUTINIBE	140 MG CAP13 DURA CT FR PLAS OPC X 120		R$ 54.289,85	R$ 705.768,05
TOTAL:	R$ 783.763,25			

Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. 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). O ibrutinibe é produzido pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Imbruvica® na forma farmacêutica de cápsulas de 140 mg e vendido em embalagens de 90 e 120 unidades. Conforme consulta à tabela CMED em dezembro de 2025 e a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo de 1 ano de tratamento.
Não foram encontrados outros estudos de custo-efetividade em contexto nacional ou internacional para o uso de rituximabe associado ao ibrutinibe no tratamento do LNH da zona marginal.
A análise de custo-eficácia (e outros desfechos econômicos) relacionados ao tratamento de linfoma não Hodgkin de baixo grau foram alvo de uma revisão sistemática de 2020 (13). Foram encontrados 25 estudos de custo-efetividade, sendo 24 de linfoma folicular (um outro tipo de linfoma não Hodgkin) e 1 que incluiu pacientes com linfoma folicular e linfoma de zona marginal. Os modelos de Markov foram os modelos de custo-efetividade mais utilizados. Para linfoma folicular, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de de U$ 28.565 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) para o uso de rituximabe em adição ao esquema CVP como primeira linha de tratamento em comparação com o esquema CVP isolado. No Reino Unido, os RCEIs foram £ 1.529-10.834 por QALY para a mesma comparação. Os autores ressaltam que não foi encontrada nenhuma evidência de custo efetividade para linfoma de zona marginal especificamente.
Não foi encontrado avaliação do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico para o rituximabe em monoterapia ou em combinação com ibrutinibe, em casos de LNH da zona marginal, conforme o caso em tela. Contudo, o NICE recomenda o rituximabe, dentro de sua autorização de comercialização, em combinação com quimioterapia para indução de remissão em pacientes com LNH folicular estágio 3 ou 4 recidivado; como monoterapia de manutenção após remissão induzida por quimioterapia (com ou sem rituximabe) nesses mesmos pacientes; e como monoterapia para tratamento de casos recidivados ou refratários quando todas as opções de quimioterapia foram exauridas devido a resistência ou intolerância (14). Com relação ao ibrutinibe, o NICE encerrou em julho de 2023 sua avaliação, informando que não seria possível realizar uma recomendação sobre o ibrutinibe para o tratamento do LNH da zona marginal porque a empresa não forneceu apresentação de evidências sobre a tecnologia (15). O NICE recomenda o ibrutinibe como opção para tratamento de linfoma de células do manto recidivado ou refratário em adultos, com as seguintes condições restritivas: o paciente deve ter recebido apenas uma linha prévia de terapia e a empresa farmacêutica deve fornecer o medicamento com o desconto de acordo comercial (16)
A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? divulgou relatórios sobre o uso de ibrutinibe no linfoma da zona marginal que necessita de terapia sistêmica e já receberam pelo menos uma terapia anterior baseada em anti-CD20. Concluiu-se pelo benefício do tratamento, porém com os preços praticados não é uma alternativa custo-efetiva para o sistema de saúde deles (17). A razão incremental de custo efetividade estimada foi de CA$ 260.000.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Não é possível estimar o benefício

clínico esperado. Os estudos disponíveis não representam integralmente o caso em tela. No melhor estudo encontrado, a SLP não demonstrou melhora significativa com o uso de ibrutinibe associado à quimioimunoterapia (mediana de 40,5 meses; razão de risco [HR]: 0,81; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 0,63–1,04; p = 0,0922) em comparação ao uso de placebo associado à quimioimunoterapia (mediana de 23,8 meses).

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

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora apresenta diagnóstico de linfoma da zona marginal, uma neoplasia linfoproliferativa rara, com características clínicas e biológicas distintas de outros subtipos de linfoma não Hodgkin. A raridade dessa condição contribui para a escassez de estudos clínicos robustos, o que dificulta a obtenção de evidências de alta qualidade para orientar a prática clínica.
O tratamento pleiteado consiste na associação de rituximabe com ibrutinibe. Contudo, observa-se que a parte autora iniciou o uso de ibrutinibe de forma isolada, sem registro de tratamento prévio com quimioimunoterapia contendo rituximabe, o que diverge do cenário clínico no qual o ibrutinibe foi avaliado.
No contexto do linfoma da zona marginal, os principais ensaios clínicos investigaram o uso de ibrutinibe em pacientes previamente expostos ao rituximabe e refratários a esse tratamento. Entre eles, destaca-se o estudo clínico randomizado de fase 3 SELENE (9), que avaliou a adição de ibrutinibe à quimioimunoterapia padrão. Esse estudo não demonstrou benefício significativo em sobrevida livre de progressão, não atingindo o desfecho primário. Portanto, não há evidência robusta de superioridade clínica do regime proposto em relação ao tratamento convencional com rituximabe, isolado ou em associação à quimioterapia.
Os estudos de fase Ib em linfoma do SNC, embora apresentem menor nível de evidência, sugerem que a combinação de ibrutinibe com agentes imunomoduladores (como a lenalidomida) e anticorpos monoclonais (como o rituximabe), bem como sua associação sequencial com metotrexato em alta dose e rituximabe, é viável e demonstra atividade clínica relevante em casos de doença recidivada ou refratária. No entanto, trata-se de estudos exploratórios, conduzidos em coortes pequenas e com baixo grau de evidência.
Em relação ao custo das tecnologias, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresenta perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira. Ou seja, o benefício obtido com sua incorporação não supera o benefício perdido em decorrência do deslocamento de outras intervenções em saúde que deixariam de ser financiadas com o mesmo investimento, configurando, portanto, uso inadequado dos recursos disponíveis ao sistema. Ademais, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento dos recursos públicos, que são escassos, possuem destinações específicas com pouca margem de realocação e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos à coletividade assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave como o linfoma. No entanto, diante da ausência de evidências clínicas robustas que sustentem benefício adicional, do perfil de segurança desfavorável e do custo-efetividade inadequado, além da inexistência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de

Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entende-se que se impõe parecer desfavorável à solicitação de uso do esquema rituximabe associado a ibrutinibe.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Arnold S Freedman, Jonathan W Friedberg, Jon C Aster. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma - UpToDate. In Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma

2. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up?. Ann Oncol. 1o de janeiro de 2020;31(1):17–29.

3. Sindel A, Al-Juhaishi T, Yazbeck V. Marginal Zone Lymphoma: State-of-the-Art Treatment. Curr Treat Options Oncol. 2019 Dec 5;20(12):90.

4. Zucca E, Campo E. Nodal marginal zone lymphoma. In: UpToDate, Freedman AS (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/nodal-marginal-zone-lymphoma. Acesso em: 29 jan. 2026.

5. Brasil. Ministério da Saúde. 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]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/relatorio_rtx_linfomafolicular_81-final.pdf

6. Juárez-Salcedo LM, Conde-Royo D, Quiroz-Cervantes K, Dalia S. Use of anti-CD20 therapy in follicular and marginal zone lymphoma: a review of the literature. Drugs Context. 2020 May 6;9:2019-9-3.

7. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 17 de dezembro de 2015;373(25):2425–37.

8. Alderuccio JP, Noy A. The treatment of marginal zone lymphoma. Blood. 2026 Jan 8;147(2):115?126

9. Nastoupil LJ, Hess G, Pavlovsky MA, et al. Phase 3 SELENE study: ibrutinib plus BR/R-CHOP in previously treated patients with follicular or marginal zone lymphoma. Blood Adv. 2023;7(22):7141-7150.

10. Noy A, de Vos S, Coleman M, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. Blood Adv. 2020;4(22):5773-5781.

11. Schaff LR, Piotrowski AF, Pentsova E, et al. Phase Ib study with expansion of ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in patients with relapsed/refractory central nervous system lymphoma. Neuro Oncol. 2025 Sep 17;27(8):2107-16.

12. Grommes C, Tang SS, Wolfe J, Kaley TJ, Daras M, Pentsova EI, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. Blood. 2019;133(5):436-45.

13. Monga N, Garside J, Gurung B, Quigley J, O'Donovan P, Tapprich C, Nastoupil L, Thieblemont C, Loefgren C. Cost-Effectiveness Analyses, Costs and Resource Use, and Health-Related Quality of Life in Patients with Follicular or Marginal Zone Lymphoma: Systematic Reviews. Pharmacoecon Open. 2020 Dec;4(4):575-591

14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage 3 or 4 follicular non-Hodgkin's lymphoma [Internet]. London: NICE; 2008. (Technology appraisal guidance TA137). Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta137.

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for treating relapsed or refractory marginal zone lymphoma [ID10525] – Discontinued appraisal [Internet]. London: NICE]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10525

16. National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [Internet]. London: NICE; 2018. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/chapter/1-Recommendations.

17. Imbruvica (ibrutinib): Treatment for marginal zone lymphoma – Clinical and economic review. | CADTH [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/imbruvica-ibrutinib-treatment-marginal-zone-lymphoma

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com os documentos acostados aos autos (Evento 1, LAUDO10, páginas 3–4; Evento 1, LAUDO13, página 2) e com o último laudo médico emitido (Evento 27, LAUDO3, página 1), a parte autora apresenta diagnóstico de linfoma de pequenos linfócitos, confirmado por biópsia de lesão peritoneal realizada em fevereiro de 2025. O quadro evoluiu para linfoma B de pequenos linfócitos da zona marginal (CID-10: C85), com estadiamento Ann Arbor IVB (doença avançada e sintomática, caracterizada por linfonodomegalias difusas cervicais, mediastinais, axilares e abdominais, esplenomegalia, massa mediastinal volumosa, acometimento do sistema nervoso central com paralisia facial e derrame pleural). Encontra-se em acompanhamento no serviço de Onco-Hematologia do Instituto Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre desde agosto de 2024. Iniciou tratamento

com quatro ciclos de quimioterapia CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), realizados entre 29/04/2025 e 17/07/2025, com progressão confirmada por PET-CT (escore Lugano 4). Posteriormente, foi submetida a quimioterapia intratecal (citarabina, dexametasona e metotrexato) em 20/10/2025, por um ciclo, apresentando dor local persistente. Encontra-se em uso de ibrutinibe desde 18/10/2025, medicamento adquirido por meios próprios, com excelente resposta clínica. Realizou, ainda, radioterapia para o sistema nervoso central (13 sessões, totalizando 23,4 Gy) entre novembro e dezembro de 2025. Nesse contexto, pleiteia o tratamento com rituximabe em combinação com ibrutinibe.

Os linfomas não Hodgkin (LNH) compreendem um grupo diverso de malignidades hematológicas que são derivadas de progenitores de células B, progenitores de células T, células B maduras, células T maduras ou (raramente) células matadoras naturais (células NK). O LNH é visto em pacientes de todas as idades, raças e níveis socioeconômicos. O diagnóstico e a classificação do LNH requerem uma amostra de biópsia adequada e uma revisão patológica especializada porque as manifestações clínicas, o prognóstico e o manejo dos linfomas variam amplamente de acordo com seu tipo (1).

O linfoma da zona marginal (LZM) é um linfoma indolente de células B, sendo um subtipo incomum de LNH - representando aproximadamente 5 a 15% dos casos (2). De acordo com o último guideline da Sociedade Européia de Oncologia (2) (do inglês, European Society for Medical Oncology ou ESMO), publicado em 2020, eles são classificados em: LZM extranodal, de tecido linfóide associado à mucosa (também chamado de linfoma MALT); LZM esplênico, com ou sem linfócitos vilosos; ou LZM nodal, com ou sem células B monocitóides. Estas são três entidades clínicas distintas, com critérios diagnósticos específicos, diferentes características genéticas, e distinto comportamento clínico e implicações terapêuticas.

O tratamento depende da classificação do linfoma, dos sintomas apresentados, de condições associadas (particularmente infecção por vírus da hepatite C), e da tolerabilidade ou preferência dos pacientes. Em pacientes que requerem tratamento sistêmico, quimioterapia, imunoterapia ou quimioimunoterapia combinada são opções terapêuticas. Normalmente, o tratamento sistêmico é preferido em pacientes com doença sistêmica sintomática, que apresentem contra-indicações para radioterapia, falha após antibióticos ou após terapia local (radioterapia ou cirurgia), e também naqueles com transformação histológica (2). A quimioterapia sistêmica pode ser feita com fármacos citotóxicos ou anticorpos monoclonais, como o rituximabe (3).

Terapias-alvo, como os inibidores da tirosina quinase de Bruton e a lenalidomida, constituem alternativas terapêuticas para casos de linfoma de zona marginal (LZM) recidivado ou refratário. Esses tratamentos podem ter relevância especial para pacientes cuja doença progride em até 24 meses após o término da quimioterapia inicial, grupo que costuma apresentar pior prognóstico em comparação àqueles com remissões mais prolongadas. Além disso, tais agentes podem ser considerados em situações de múltiplas recaídas. Investigações clínicas têm avaliado o uso de inibidores de BTK, entre eles, ibrutinibe, zanubrutinibe e acalabrutinibe, e da lenalidomida em portadores de LZM, embora a maioria dos estudos disponíveis apresente limitações associadas ao pequeno número de participantes e ao curto tempo de seguimento (4).