

Brasília, DF | Julho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Rituximabe para a terapia de manutenção ou de resgate de pacientes com linfoma difuso de grandes células B

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - UATS/HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Patentes

MunIQUE Gonçalves Guimarães- CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes- CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do paciente

Marina Kuebler Silva – CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros – CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Pedro Henrique Santos Moraes – CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira- CGATS/DGITS/SCTIE/ MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Rafael Poloni - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil. O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de floresta: sobrevida livre de eventos (terapia de manutenção). $I^2 = 0\%$ ($p=0,005$).	22
Figura 2. Gráfico de floresta: sobrevida global (terapia de manutenção). $I^2 = 0\%$ ($p=0,34$).	22
Figura 3. Gráfico de floresta: desfecho proporção de pacientes que apresentaram eventos, recaída ou óbito durante o tempo de acompanhamento do estudo (terapia de manutenção).	23
Figura 4. Gráfico de floresta: desfecho proporção de pacientes que foram a óbito durante o tempo de acompanhamento do estudo (terapia de manutenção).	23
Figura 5. Gráfico de floresta: sobrevida livre de eventos ou progressão (terapia de resgate). $I^2 = 82\%$ ($p=0,03$).	25
Figura 6. Gráfico de floresta: sobrevida global (terapia de resgate). $I^2 = 72\%$ ($p=0,02$).	25
Figura 7. Gráfico de floresta: desfecho proporção de pacientes que apresentaram recaída ou progressão durante o tempo de acompanhamento do estudo (terapia de resgate).	26
Figura 8. Gráfico de floresta: desfecho proporção de pacientes que foram a óbito (terapia de resgate).	27
Figura 9. Gráfico de floresta: desfecho taxa de resposta global (terapia de resgate).	27
Figura 10. Gráfico de floresta: desfecho taxa de resposta completa (terapia de resgate).	28
Figura 11. Modelo de sobrevida particionada.	36
Figura 12. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).	40
Figura 13. Modelo de sobrevida particionada.	42
Figura 14. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).	45
Figura 15. Análise de sensibilidade univariada (impacto orçamentário acumulado em cinco anos).	50
Figura 16. Análise de sensibilidade univariada (impacto orçamentário acumulado em cinco anos).	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Indicações do uso do rituximabe: cenário atual e proposto	15
Quadro 2. Avaliações de rituximabe pela Conitec.	15
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do rituximabe.	17
Quadro 4. Apresentação de preço disponível para a tecnologia no Brasil e o custo anual de tratamento estimado.	19
Quadro 5. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	20
Quadro 6. Resultados individuais de eficácia dos estudos (terapia de manutenção).	24
Quadro 7. Resultados individuais de eficácia dos estudos (terapia de resgate).	29
Quadro 8. Resultados de segurança (terapia de manutenção).	30
Quadro 9. Resultados de segurança (terapia de resgate).	30
Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (terapia de manutenção).	32
Quadro 11. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (terapia de resgate).	33
Quadro 12. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	35
Quadro 13. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	40
Quadro 14. <i>Market share</i> do cenário referência.	47
Quadro 15. <i>Market share</i> dos cenários alternativos 1a e 2a (análise principal).	48
Quadro 16. Parâmetros variados e variação realizada na análise determinística univariada.	49
Quadro 17. <i>Market share</i> dos cenários alternativos 1b e 2b.	49
Quadro 18. <i>Market share</i> do cenário referência.	52
Quadro 19. <i>Market share</i> dos cenários alternativos 1a e 2a (análise principal).	53

Quadro 20. Parâmetros variados e variação realizada na análise determinística univariada.	54
Quadro 21. <i>Market share</i> dos cenários alternativos 1b e 2b.	54
Quadro 22. Recomendações de agências internacionais de ATS.	58
Quadro 23 - Medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção ou resgate de pacientes com linfoma difuso de grandes células B.	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise de custo-efetividade (caso-base).....	39
Tabela 2. Análise de custo-efetividade (caso-base).....	45
Tabela 3. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.....	47
Tabela 4. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 1a.....	50
Tabela 5. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 1b.....	50
Tabela 6. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 2a.....	51
Tabela 7. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 2b.....	51
Tabela 8. Estimativa da população elegível.	52
Tabela 9. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 1a.....	55
Tabela 10. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise de cenário 1b).....	56
Tabela 11. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 2a.....	56
Tabela 12. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2b.....	57

SUMÁRIO

1.APRESENTAÇÃO	8
2.CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.RESUMO EXECUTIVO	9
4.INTRODUÇÃO.....	12
5.TECNOLOGIA AVALIADA.....	17
6.EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
7.EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	35
7.1. Avaliação Econômica.....	35
7.2. Análise de impacto orçamentário	46
8.ACEITABILIDADE.....	57
9.IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	57
10.RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS	57
11.MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	58
12.CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
13.PERSPECTIVA DO PACIENTE	62
14.DISSCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO INICIAL	63
15.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	64
16.REFERÊNCIAS	65
APÊNDICE 1 - Métodos da síntese de evidências clínicas	70
APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros	80
APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos	85
APÊNDICE 4 – Qualidade metodológica e/ou avaliação de risco de viés.....	90
APÊNDICE 5 – Caracterização dos estudos primários incluídos	92
APÊNDICE 6 – Extrapolação das curvas de sobrevida	96
APÊNDICE 7 – Custos detalhados utilizados no estudo de custo-efetividade.....	107
APÊNDICE 8 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica.....	110
APÊNDICE 9 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica.....	111
APÊNDICE 10 – Resultados das análises de cenário da avaliação econômica considerando PDP no preço do rituximabe.....	114
APÊNDICE 11 – Patentes.....	116

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação de rituximabe para a terapia de manutenção e de resgate em pacientes com linfoma difuso de grandes células B no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Linfoma Difuso de Grandes Células B. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário de rituximabe para a referida população.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rituximabe

Indicação: Pacientes com linfoma difuso de grandes células B: 1) refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente); 2) em tratamento de manutenção após a primeira linha.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Introdução: O Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais comum de linfomas não Hodgkin. O LDGCB apresenta um amplo espectro de manifestações devido à sua heterogeneidade clínica e biológica, indo desde doença localizada até doença disseminada, com rápido crescimento tumoral e envolvimento extranodal frequente. O LDGCB é uma doença agressiva, com alta taxa de mortalidade na ausência de tratamento. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra o antígeno CD 20 usado no tratamento do LDGCB.

Histórico de recomendações da Conitec: Para a condição clínica em questão do presente relatório, isto é, o LDGCB, no relatório nº 269 (2018), avaliou-se o uso de rituximabe (subcutâneo - SC) para o tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo em combinação à quimioterapia. Os membros da Conitec presentes na reunião do dia 09/03/2017 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do rituximabe SC para o tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo.

Pergunta de pesquisa: O uso do rituximabe é eficaz e seguro como terapia de manutenção ou de resgate de pacientes com linfoma difuso de grandes células B?

Evidências clínicas: Ao todo foram incluídos treze estudos, sendo seis avaliando o uso de rituximabe como terapia de manutenção e sete como terapia de resgate. Em relação aos estudos que avaliaram o uso de rituximabe como terapia de manutenção, observou-se para o desfecho sobrevida livre de eventos (SLE) uma maior eficácia no tratamento daqueles que receberam rituximabe na comparação com o grupo de observação (HR 0,75 [IC95% 0,62-0,92]). Para o desfecho sobrevida global (SG) não foi observado diferença estatisticamente significativa. Em relação aos estudos que avaliaram o uso de rituximabe como terapia de resgate, observou-se para o desfecho SLE ou sobrevida livre de progressão (SLP) uma maior eficácia para o tratamento com rituximabe em relação ao tratamento sem rituximabe (HR 0,54 = [IC95% 0,32-0,90]). Diferente da terapia de manutenção, observou-se para o desfecho de SG uma maior eficácia para o tratamento com rituximabe na comparação com aqueles que não receberam rituximabe (HR 0,63 [IC95% 0,41-0,98]). Ressalta-se por fim que a maioria dos desfechos primários apresentaram a confiança na evidência classificada como “baixa” ou “muito baixa” para as populações avaliadas (uso do rituximabe como terapia de manutenção e de resgate).

Avaliação econômica: A análise de sobrevida particionada foi escolhida para avaliação de custo-efetividade do rituximabe com horizonte temporal *lifetime* para as duas indicações propostas. Em ambas, observou-se que rituximabe apresentou uma maior efetividade incremental em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV) ganhos, e esteve associado a um maior custo incremental, o que resultou em RCEI de R\$ 7 mil/AVAQ ganho para a indicação de tratamento de manutenção após a primeira linha, e de R\$ 4 mil/AVAQ ganho para uso em pacientes refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate). Os resultados foram considerados custo-efetivos, estando abaixo do limiar de custo-efetividade estabelecido para o Sistema Único de Saúde do Brasil.

Análise de impacto orçamentário: Para a indicação de uso como tratamento de manutenção após a primeira linha, o número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida, em conjunto com dados epidemiológicos, sendo em torno de 2.600 pacientes por ano. O *market share* considerado para o cenário alternativo com a incorporação do rituximabe variou de 60% a 100% ao longo dos cinco anos. Como resultados, observou-se que uma possível incorporação do rituximabe no SUS foi associada a um incremento de R\$ 19 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 30 milhões

no quinto ano de análise, totalizando R\$ 126 milhões em cinco anos. Considerando taxas de difusão mais altas de 100% desde o primeiro ano, o total acumulado para gasto em cinco anos foi de R\$ 158 milhões. Para a indicação de resgate, o número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida, em conjunto com dados epidemiológicos, sendo em torno de 750 pacientes por ano. O *market share* estimado foi semelhante ao da primeira indicação proposta. Como resultados, observou-se que uma possível incorporação do rituximabe no SUS foi associada a um incremento de R\$ 2,8 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 4,5 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 18 milhões em cinco anos. Em taxas de difusão mais altas, de 100% desde o primeiro ano, a estimativa de gasto acumulado em cinco anos foi de R\$ 22 milhões.

Recomendações internacionais: O NICE sugere ofertar a terapia de resgate com imunoquimioterapia para pessoas com LDGCB recidivado ou refratário que estejam aptas o suficiente para tolerar terapia intensiva (imunoquimioterapia R-GDP). O uso de rituximabe é recomendado para uso restrito no NHS Scotland para o tratamento de pacientes com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B CD20 positivo.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 11 tecnologias para o tratamento de manutenção ou resgate de pacientes com linfoma difuso de grandes células B. São eles: terapia celular do tipo CAR-T modulador do antígeno CD19 do linfócito B (axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, lisocabtagene maraleucel, rondecabtagene autoleucel e ranicabtagene autoleucel); anticorpo monoclonal modulador do antígeno CD19 de linfócitos B (tafasitamabe e loncastuximabe tesirina); anticorpo monoclonal modulador do antígeno CD20 de linfócitos B e modulador de CD3 (epcoritamabe, glofitamabe e odronextamab) e inibidor da histona desacetilase 1 e 2 (purinostat). As tecnologias axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, lisocabtagene maraleucel, epcoritamabe, loncastuximabe tesirina e glofitamabe possuem registro em pelo menos duas das três agências sanitárias Anvisa, EMA e FDA, e recomendações de ambas ou somente de uma das agências de ATS: CDA e Nice. O medicamento tafasitamabe possui registro na Anvisa, na EMA e na FDA, mas não foi recomendado pelo Nice, e sua avaliação pelo CDA está em andamento. Entre os medicamentos sem registro até o momento, odronextamab e rondecabtagene autoleucel foram designados como medicamentos órfãos.

Patentes: Não foram identificadas patentes impeditivas diretas para o uso do rituximabe no tratamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B.

Considerações finais: Com base nos resultados, entende-se que alguns dos achados indicam que o uso do rituximabe como terapia de manutenção pode resultar em um ligeiro aumento de SLE do paciente com LDGCB, mas não de SG. Por outro lado, alguns dos resultados indicam que o uso do rituximabe como terapia de resgate pode resultar em um ligeiro aumento de sobrevida do paciente com LDGCB. Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ ganho para ambas as populações avaliadas, de modo que o rituximabe foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, impactos estimados em média de 25 e 3,6 milhões de reais por ano poderiam ser gerados, respectivamente para as indicações de uso em manutenção e resgate.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 40/2026 esteve aberta durante o período de 14 a 23 de abril de 2026 e recebeu 1 inscrição, mas a inscrita não atendeu às especificidades, sendo a representante definida por meio de busca ativa. No relato, a participante mencionou que lidou com o diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B desde o ano de 2011, relatando uma jornada marcada por duas recidivas (em 2017 e 2020). Em seu relato, destacou que o uso do medicamento rituximabe foi aplicado com sucesso durante o seu tratamento de resgate em 2020, quando precisou ser submetida a um segundo transplante de medula, desta vez alogênico (com medula de um doador). Relatou que a inclusão dessa tecnologia em seu protocolo terapêutico salvou sua vida e devolveu sua rotina. Com o uso contínuo da tecnologia indicada, seu quadro estabilizou e ela concluiu destacando o fato de viver bem, alimentando-se de modo normalmente e necessitando apenas de medicamentos de rotina para pressão arterial.

Discussão do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial: O Comitê considerou a inadequação clínica da terapia de manutenção para o LDGCB. Justificou-se que o perfil biológico agressivo dessa neoplasia hematológica exige um objetivo terapêutico focado na remissão completa e na cura, o que diverge do intuito de manutenção aplicado a linfomas de comportamento indolente. Ressaltou-se que a inexistência de respaldo na literatura médica para essa prática no LDGCB torna a indicação clinicamente injustificada, tendo sido revisada no relatório para alinhamento terminológico e mitigação de vieses metodológicos. Quanto à terapia de resgate, considerou-se que o medicamento teria papel estratégico na indução de remissão citorredutora, funcionando como ponte para viabilizar o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo. O Comitê destacou que o transplante é a intervenção potencialmente curativa para evitar o óbito a curto prazo. Diante da baixa certeza da evidência para desfechos de sobrevida global e livre de eventos, os membros definiram a taxa de resposta global como um desfecho substituto clinicamente estratégico e prognóstico para a seleção de pacientes elegíveis à consolidação com o transplante. Adicionalmente, considerou-se a ausência de alternativas terapêuticas incorporadas no SUS capazes de otimizar a resposta dos esquemas de poliquimioterapia vigentes, além da consolidação do rituximabe na prática clínica e experiência dos centros de referência. Sob a ótica econômica, o Comitê identificou um subdimensionamento nas projeções de difusão, e recomendou novas análises com aumento do market share.

Recomendação inicial da Conitec:

Terapia de Manutenção: Na 153ª Reunião Ordinária, realizada em 01 de julho de 2026, o Comitê deliberou por unanimidade pela recomendação preliminar de não incorporação do rituximabe como terapia de manutenção de pacientes com linfoma difuso de grandes células B no SUS. A decisão fundamentou-se na ausência de respaldo na prática clínica atual e na inadequação da indicação para o perfil biológico agressivo da neoplasia.

Terapia de Resgate (2ª linha e subsequente): Na 153ª Reunião Ordinária, realizada em 01 de julho de 2026, o Comitê de Medicamentos deliberou por unanimidade pela recomendação preliminar favorável à incorporação do rituximabe para terapia de resgate de pacientes com linfoma difuso de grandes células B no SUS. Considerou-se a importância estratégica da taxa de resposta para o sucesso do transplante autólogo e os resultados de custo-efetividade favoráveis.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Os linfomas (doença de Hodgkin e linfomas não Hodgkin) constituem um grupo de doenças neoplásicas malignas que se originam de células do sistema imunológico. Os linfomas não Hodgkin (LNH) agressivos compreendem um grupo biológica e clinicamente heterogêneo de hemopatias malignas (1).

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais comum de LNH, representando cerca de 30% a 40% dos casos. Juntamente com o linfoma de Burkitt, é dos mais incidentes em indivíduos que vivem com HIV. O LDGCB caracteriza-se pela proliferação maligna de linfócitos B, com células grande e de arquitetura difusa no tecido linfóide (2). Esta condição clínica pode-se manifestar nos linfonodos ou sítios extranodais, como osso, pele, tireoide, trato gastrointestinal (TGI), sistema nervoso central (SNC) e testículo.

O histórico familiar de linfomas, doença autoimune, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), soropositividade para vírus da hepatite C (HCV), alta massa muscular quando jovem e algumas exposições ocupacionais são descritos como fatores de risco relevantes para LDGCB (3).

A incidência do LDGCB varia globalmente, sendo mais elevada em países desenvolvidos. Estima-se que cerca de 150 mil novos casos sejam diagnosticados anualmente em todo o mundo(4). Na Europa, a incidência é de 3,8 casos por 100.000 pessoa/ano, aumentando-se a ocorrência com a idade e a depender da região(5). No Brasil, também é o subtipo mais frequente de LNH, com uma taxa de incidência anual estimada em cerca de 5 casos por 100 mil habitantes (6,7).

O LDGCB tem perfil de expressão genética com dois subtipos moleculares distintos: células B do centro germinativo e células B ativadas, com cerca de 10% a 15% inclassificáveis (8). Entretanto, este perfil não é realizado rotineiramente na prática clínica, mas a doença dos pacientes pode ser categorizada usando imuno-histoquímica nos subtipos de células B do centro germinativo e células B do centro não germinativo (9–11).

O LDGCB apresenta um amplo espectro de manifestações devido à sua heterogeneidade clínica e biológica, indo desde doença localizada até doença disseminada, com rápido crescimento tumoral e envolvimento extranodal frequente.

O diagnóstico da doença é estabelecido pela biópsia do tumor e, ao exame imuno-histoquímico ou de citometria de fluxo, a identificação de antígenos de linfócitos B (CD 19, 20, 22 e 79a), CD 45 e IgM de superfície. O estadiamento é crucial para determinar o prognóstico e orientar o tratamento. O sistema Ann Arbor, modificado pela *International Prognostic Index* (IPI), é o mais utilizado. A IPI considera idade, performance status, estágio da doença, número de sítios extranodais e níveis de LDH, classificando os pacientes em grupos de risco baixo, intermediário-baixo, intermediário-alto e alto (12).

4.2. Atenção e cuidados da condição clínica no SUS

O LDGCB é uma doença agressiva, com alta taxa de mortalidade na ausência de tratamento (11). A taxa de resposta completa (RC) a diversos tratamentos do LDGCB, encontrada em muitos estudos, varia entre 70% e 80%; e, há 25 anos, o tratamento padrão, com um índice de cura em adultos com LDGC B de 30% a 40%, é o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) (1).

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra o antígeno CD 20 presente na superfície dos linfócitos B normais e neoplásicos, que, quando associado ao CHOP (esquema R-CHOP; rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona), conforme demonstrado estatisticamente, aumenta os percentuais de resposta completa (RC), de sobrevida livre de doença (SLD) e de sobrevida global (SG). Os resultados estatísticos conhecidos de pesquisas feitas com o R-CHOP mostram um aumento de 20% na taxa de RC e uma diminuição de 31% no risco de morte em 04 anos. Tal esquema (R-CHOP) é em geral utilizado e está preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Linfoma Difuso de Grandes Células B do Ministério da Saúde como primeira linha terapêutica (13).

No PCDT do Linfoma Difuso de Grandes Células B atualmente vigente se sugere, como tratamentos de linhas subsequentes à primeira, o uso de outras alternativas, como os esquemas terapêuticos:

- DHAP: dexametasona, cisplatina e citarabina.
- ESHAP: etoposido, metilprednisolona, citarabina, cisplatina.
- EPOCH: etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina.
- ICE: ifosfamida, carboplatina, etoposido.
- GDP, gencitabina, dexametasona, cisplatina;
- MINE: mitoxantrona, etoposido, ifosfamida, mesna

A quimioterapia de segunda linha é indicada em caso de ausência de resposta após o 4º ciclo, ausência de RC após o 8º ciclo ou progressão na vigência da quimioterapia de 1ª linha, ou a primeira recidiva (13).

A quimioterapia de terceira linha está indicada com intuito paliativo em casos selecionados, quando houver ausência de resposta, progressão clínica ou recidiva após a quimioterapia de 2ª linha em indivíduos com capacidade funcional classificada como Zubrod 0, 1 ou 2 (utiliza-se esquema terapêutico não utilizado anteriormente em 2ª linha) (13).

O uso do rituximabe para além da primeira linha de tratamento é apresentada como alternativa de tratamento em diretrizes internacionais de LDGCB, sendo este o motivo de sua avaliação no presente relatório (14,15).

O uso de rituximabe como terapia de manutenção refere-se à sua administração após a obtenção de resposta ao tratamento de indução (em geral, resposta completa ou parcial), com o objetivo de prolongar a duração da resposta, retardar a progressão da doença e melhorar a sobrevida livre de progressão.

Por outro lado, o rituximabe como terapia de resgate é empregado em pacientes com doença refratária ou em recaída após uma linha prévia de tratamento. Nesse contexto, o medicamento é

utilizado em combinação com esquemas quimioterápicos de segunda linha, com o objetivo de induzir nova resposta tumoral, e proporcionar ganho de sobrevida.

A seguir, está apresentado um resumo das recomendações de tratamento do PCDT do Ministério da Saúde atualmente vigente (1).

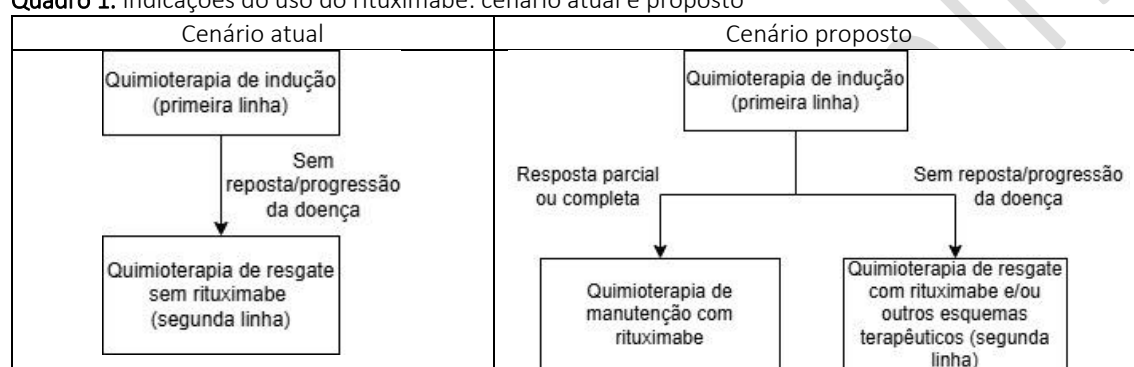
- Quimioterapia de 1ª linha
 - CHOP Ciclofosfamida – 750mg/m² – EV - Dia 1 Doxorrubicina – 50mg/m² – EV – D1 Vincristina – 1,4mg/m² (máximo de 2mg) – EV – D1 Prednisona – 40mg/m² – VO – D1 a D5 Intervalo de 21 dias;
 - R-CHOP (rituximabe + CHOP).
- Quimioterapia de 2ª linha
 - Indicada em caso de ausência de resposta após o 4º ciclo, ausência de RC após o 8º ciclo ou progressão na vigência da quimioterapia de 1ª linha, ou a primeira recidiva, utilizando-se esquemas terapêuticos como DHAP, ESHAP, EPOCH, ICE, MINE, com objetivo de identificar casos de doença sensível à quimioterapia e que possam se beneficiar de transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas R-CHOP (rituximabe + CHOP).
 - O total de ciclos é 06, podendo ser 08, se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo, porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia. O número total de ciclos dependerá da resposta clínica obtida, tolerância do paciente e tratamento subsequentemente indicado – transplante de células progenitoras hematopoéticas ou radioterapia.
- Quimioterapia de 3ª linha
 - Reservado para os casos de doentes intensamente neutropênicos, em intervalo de quimioterapia (fora do nadir) e impedidos de receber a quimioterapia programada. Caso as neutropenias (fora do nadir) se repetirem em pelo menos dois ciclos consecutivos, comprovadas por hemograma, pode-se adotar o tratamento profilático com o fator estimulante.
- Transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH)
 - A indicação de TCPH autólogo se faz para doentes com recidiva sensível à quimioterapia de 2ª linha, aptos para o procedimento. O uso do rituximabe no tratamento inicial não limita a indicação de TCPH, mas pacientes primariamente refratários ou com recidiva resistente ao tratamento de 2ª linha não se beneficiam desta modalidade terapêutica. A obtenção de células progenitoras para o procedimento pode ser feita da medula óssea (punção aspirativa) ou, preferencialmente, a partir do sangue periférico.
- Radioterapia
 - A radioterapia não é uma modalidade terapêutica de uso estabelecido para doentes com LDGCB, ficando a sua utilização a critério das condutas adotadas nos serviços.

Comparador no SUS

Conforme mencionado anteriormente, após insucesso do tratamento de 1ª linha, sugere-se o uso de quimioterapia de 2ª linha que pode incluir diferentes esquemas terapêuticos (por exemplo, DHAP, ESHAP, EPOCH, ICE, MINE). Desse modo, entende-se que o comparador em questão desse PTC possa incluir tais esquemas quimioterápicos ou os melhores cuidados em saúde (não associados a rituximabe, a intervenção deste relatório).

O quadro abaixo apresenta o fluxograma de tratamento quimioterápico atual (sem rituximabe como tratamento de manutenção ou segunda linha), e o proposto em caso de incorporação para as duas indicações.

Quadro 1. Indicações do uso do rituximabe: cenário atual e proposto



Histórico de recomendações da Conitec

Em consulta ao site da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-conitec>), foram identificadas algumas avaliações anteriores do medicamento rituximabe, conforme apresentado no quadro abaixo.

Quadro 2. Avaliações de rituximabe pela Conitec.

TECNOLOGIA AVALIADA E INDICAÇÃO	RELATÓRIO TÉCNICO	INDICAÇÃO	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC
Rituximabe em monoterapia	Nº 906	Indivíduos com linfoma folicular (LF) assintomáticos, independentemente do estágio inicial (sem critérios de tratamento imediato).	Não incorporar
Lenalidomida em combinação com rituximabe	Nº 905	Pacientes com linfoma folicular previamente tratados	Incorporar
Rituximabe	Nº 836	Terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente em idade fértil e para os casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (VAA), classificados como granulomatose com	Incorporar

		poliangeite (GPA) ou poliangeite microscópica (MPA), ativa e grave.	
Rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida	Nº 838	Tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica	Incorporar
Rituximabe subcutâneo	Nº 268	Tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo não tratado previamente, em combinação com quimioterapia	Não incorporar
Rituximabe subcutâneo	Nº 269	Tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo em combinação à quimioterapia	Não incorporar
Rituximabe	Nº 81	Tratamento de linfoma não hodgkin de células b, folicular, cd20 positivo, em 1ª e 2ª linha	Incorporar
Rituximabe	Nº 89	Doença Reumatoide do Pulmão e Vasculite Reumatoide	Excluir
Rituximabe	Nº 55	Tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo	Não incorporar
Golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, infliximabe, adalimumabe e etanercepte - Medicamentos biológicos	Nº 12	Tratamento da artrite reumatoide	Incorporar

Fonte: Conitec – Ministério da Saúde, 2024.

Para a condição clínica em questão do presente relatório, isto é, o LDGCB, o rituximabe foi avaliado em apenas um dos relatórios mencionados no quadro anterior. No relatório nº 269 (2018), avaliou-se o uso de rituximabe (subcutâneo - SC) em primeira linha para o tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo em combinação à quimioterapia. Os membros da Conitec presentes na reunião do dia 09/03/2017 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do rituximabe SC para o tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo. As razões da não incorporação foram a expiração da patente do rituximabe IV, além da existência de PDP para produção do rituximabe IV pelo SUS. Dessa forma, os preços do rituximabe IV seriam reduzidos. Ademais, os estudos mostraram maior risco de ocorrência de reações adversas relacionadas à administração com a forma SC do que com a forma IV.

Por outro lado, não foram identificadas avaliações da Conitec sobre o uso de rituximabe para a indicação proposta do presente relatório, isto é, como terapia de manutenção ou de resgate de pacientes com LDGCB.

5. TECNOLOGIA AVALIADA

5.1. Ficha técnica da tecnologia proposta

As informações do mecanismo a seguir foram extraídas da bula do medicamento registrado na Anvisa.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. O antígeno está presente em > 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Após ligação com o anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado da membrana celular para o ambiente. O antígeno CD20 não circula no plasma como antígeno livre e, portanto, não compete pela ligação com anticorpos.

Este medicamento liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Possíveis mecanismos para a lise celular são: citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e indução de apoptose. O número de células B periféricas diminui até níveis inferiores aos normais, depois da primeira dose. Em pacientes tratados para doenças hematológicas malignas, a recuperação de células B começou dentro de seis meses de tratamento, geralmente, retornando a níveis normais dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora possa levar mais tempo em alguns pacientes

O **Quadro 3** a seguir apresenta a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do rituximabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Rituximabe
Apresentação	10 MG/ML SOL DIL INFUS X 10 ML 10 MG/ML SOL DIL INFUS X 50 ML
Detentor do registro	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - 33.781.055/0001-35 PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - 33.009.945/0001-23 SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16 PFIZER BRASIL LTDA - 61.072.393/0001-33 CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA - 05.452.889/0001-61 LIBBS FARMACÊUTICA LTDA - 61.230.314/0001-75
Indicação aprovada na Anvisa	A indicação em análise não consta na bula do medicamento – uso <i>offlabel</i> # Indicação em bula: pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP.
Indicação proposta	Uso <i>offlabel</i> - Pacientes com linfoma difuso de grandes células B: 1) refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente); 2) em tratamento de manutenção após a primeira linha.
Posologia e Forma de Administração	Por se tratar de uso <i>off-label</i> , a posologia considerou a dose e o número médio de ciclos reportado pelos estudos incluídos no Parecer Técnico-Científico. A dose reportada na maioria dos estudos foi de 375 mg/m ² , sendo em média usada por 12 ciclos para a indicação de tratamento de manutenção, e 3 ciclos para terapia de resgate.
Patente	Não foram identificadas patentes impeditivas diretas para o uso do rituximabe no tratamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B*.

Fonte: Bula do medicamento. **Legenda:** # A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.*Para mais informações, consultar o Apêndice 11.

O texto sobre as contraindicações, advertências e precauções foi extraído da bula registrada na Anvisa.

Contraindicações:

É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe ou a proteínas murinas ou a qualquer um dos seus excipientes; infecções ativas e graves; pacientes em estado gravemente imunocomprometido.

Advertências e precauções:

Reações relacionadas à infusão; distúrbios cardíacos; toxicidades hematológicas; infecções; teste sorológico falso-negativo para infecções; imunizações; reações cutâneas.

5.2. Preços da tecnologia

No dia 18 de março de 2026 foram conduzidas buscas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), tendo identificado os registros referentes aos últimos 18 meses. Ainda foram realizadas buscas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (16) e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (17). Por se tratar de uso *off-label*, o custo anual do tratamento foi estimado conforme a dose e o número médio de ciclos reportado pelos estudos incluídos no Parecer Técnico-Científico, e o preço unitário identificado. Foi também solicitado ao Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde em março de 2026 informações sobre os registros de aquisição do medicamento dada a vigência de parceria de desenvolvimento produtivo com o rituximabe. Essas informações estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Apresentação de preço disponível para a tecnologia no Brasil e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	Posologia ^a	Menor preço em compras públicas ^b		CMED – PMVG 18% ^c		Preço da PDP ^d
		Preço unitário	Custo anual	Preço unitário	Custo anual	
RITUXIMABE, DOSAGEM:10 MG/ML, INDICAÇÃO:S OLUÇÃO INJETÁVEL frasco de 10 mL	Terapia de manutenção : 12 ciclos de 375 mg/m ² Terapia de resgate: 3 ciclos de 375 mg/m ²	R\$ 170,29	Terapia de manutenção : R\$ 12.087,12 Terapia de resgate: R\$ 3.021,78	R\$ 1.127,79	Terapia de manutenção : R\$ 94.735,32 Terapia de resgate: R\$ 23.683,83	Não identificado para esta apresentação.
RITUXIMABE, DOSAGEM:10 MG/ML, INDICAÇÃO:S OLUÇÃO INJETÁVEL frasco de 50 mL		R\$ 666,68 ^e		R\$ 5.639,03		

Fonte: Banco de Preços em Saúde; Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (2025); menores preços identificados. **Legenda:** CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo. Notas: ^aSuperfície corporal considera de 1,75 m² (1 frascos de 50 mL + 2 frascos de 10 mL); ^bPara a apresentação de 500 mg, menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde no período, busca em 18 de março de 2026; período dos últimos 18 meses; para a apresentação de 100 mg, busca em maio de 2025 e nota técnica DAF nº 11/2026; ^cExtraído da CMED atualizada em março/2026. ^dPDP: Uma análise de cenário foi realizada na qual se ponderou o preço do rituximabe obtido por meio da PDP e pregão para o frasco de 50 mL, sendo estimado em R\$ 1.382,67 por ciclo. O preço final é obtido por média ponderada entre o preço de compra centralizada do DAF de R\$ 666,68 e o preço de PDP de R\$ 1.417,50 para o frasco de 50 mL; ponderados pela quota de 50%, que é a porcentagem de aquisição obrigatória do laboratório público em função do acordo de PDP. Para o frasco de 50 mL o preço foi obtido em nota técnica do Ministério da Saúde de 2026. Para o frasco de 10 mL não foi identificado compra via PDP, de modo que se optou de maneira conservadora pela utilização do menor preço de compra pública identificado (R\$ 170,29). ^eÚltimo preço de compra centralizada do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1. Pergunta de pesquisa

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder duas perguntas de pesquisa, sendo elas:

Pergunta a: “O uso do rituximabe é eficaz e seguro como terapia de manutenção de pacientes com linfoma difuso de grandes células B quando comparado a outros esquemas quimioterápicos/melhores cuidados em saúde?”

Pergunta b: “O uso do rituximabe é eficaz e seguro como terapia de resgate de pacientes com linfoma difuso de grandes células B quando comparado a outros esquemas quimioterápicos/melhores cuidados em saúde?”

As perguntas foram elaboradas com base no acrônimo PICOS, conforme apresentado no Quadro 5.

Quadro 5. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente).	Pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha.
Intervenção	Rituximabe ± outros esquemas quimioterápicos/melhores cuidados em saúde	
Comparador	Outros esquemas quimioterápicos/ melhores cuidados em saúde	
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos primários: Sobrevida global, sobrevida livre de progressão/eventos ou recaída, proporção de pacientes que apresentaram eventos e/ou óbitos. Desfechos secundários: Taxa de resposta objetiva e resposta completa, eventos adversos.	
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	Revisões sistemáticas, estudos intervencionais, ensaios clínicos e estudos de análise posterior (post-hoc) a partir de dados de ensaios clínicos.	

Fonte: Elaboração própria.

A metodologia utilizada para condução deste do PTC está apresentada detalhadamente no Apêndice 1.

6.2. Caracterização dos estudos incluídos

Inicialmente realizou-se uma busca sistemática na literatura para identificação de potenciais revisões sistemáticas que avaliaram a pergunta de pesquisa de interesse. Foram identificados originalmente 98 registros nas bases de dados consultadas, de modo que 10 foram selecionados neste PTC (**Apêndice 2 e 3**). As principais características desses estudos estão dispostas no **Apêndice 5**.

A partir dessas revisões foram identificados os potenciais estudos primários de interesse. Dez estudos primários foram identificados por esse método. Na sequência, optou-se pela atualização

das revisões sistemáticas de Gong, 2023 (18) e Rozenal, 2019 (19), devido as suas datas de busca mais atualizadas (respectivamente, estudo avaliando terapia de resgate e de manutenção).

A atualização da busca (outubro de 2024) identificou inicialmente 891 registros, dos quais um foi selecionado ao fim da triagem. Adicionalmente, um segundo estudo foi selecionado por busca manual (**Apêndice 2 e 3**). De modo que, ao todo foram incluídos 12 estudos, sendo cinco avaliando o uso de rituximabe como terapia de manutenção e sete como terapia de resgate. As principais características desses estudos estão dispostas no **Apêndice 5**. Uma segunda atualização foi realizada em março de 2026, onde um estudo avaliando o uso de rituximabe como terapia de manutenção foi selecionado (os detalhes estão apresentados nos mesmos apêndices anteriormente mencionados).

6.3. Síntese dos resultados

Efeitos desejáveis da tecnologia

A seguir, estão apresentados os principais resultados de eficácia dos estudos primários selecionados e sintetizados. A exposição dos resultados considera o uso do rituximabe como terapia de manutenção ou de resgate.

Terapia de manutenção

Em relação aos desfechos de eficácia, a partir dos estudos primários selecionados foram realizadas quatro metanálises pelos autores deste PTC para os desfechos: proporção de pacientes que apresentaram eventos, recaída ou óbito durante o tempo de acompanhamento dos estudos, proporção de pacientes que foram a óbito durante o tempo de acompanhamento dos estudos; sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE).

Destaca-se que em poucos estudos incluídos se utilizou *hazard ratio* (HR) com intervalo de confiança como medida de efeito para os desfechos de sobrevida, o qual é um dado usualmente utilizado em metanálises de sobrevida. Somente Habermann, 2006 (20), Jaeger, 2015 (21) e Lugtenburg, 2025 (22) reportaram SG e SLE expressos em HR. Considerando esses estudos, os efeitos sumários para SLE e SG foram respectivamente: SLE 0,75 (IC95% 0,62 – 0,92) e SG 0,88 (IC 95% 0,69 - 1,13), apontando para uma maior eficácia da terapia de manutenção com rituximabe em termos de SLE, mas sem diferença estatística em termos de SG (Figura 1 e Figura 2). Destaca-se que apenas três estudos primários foram selecionados, e para SLE um deles apresentou resultado individual de não significância estatística.

Model	Study name	Statistics for each study					Hazard ratio and 95% CI			
		Hazard ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	0,01	0,10	1,00	10,00
	Habermann,	0,630	0,440	0,901	-2,531	0,011			+	
	Jaeger,	0,790	0,574	1,087	-1,446	0,148			+	
	Lugtenburg,	0,850	0,604	1,197	-0,930	0,352			+	
Random		0,756	0,622	0,920	-2,800	0,005			+	

Figura 1. Gráfico de floresta: sobrevida livre de eventos (terapia de manutenção). $I^2 = 0\%$ ($p=0,005$).

Fonte: elaboração própria.

Model	Study name	Statistics for each study					Hazard ratio and 95% CI			
		Hazard ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	0,01	0,10	1,00	10,00
	Habermann,	0,960	0,628	1,466	-0,189	0,850			+	
	Jaeger,	0,810	0,490	1,339	-0,821	0,412			+	
	Lugtenburg,	0,880	0,607	1,275	-0,676	0,499			+	
Random		0,888	0,696	1,134	-0,952	0,341			+	

Figura 2. Gráfico de floresta: sobrevida global (terapia de manutenção). $I^2 = 0\%$ ($p=0,34$).

Fonte: elaboração própria.

Em virtude da indisponibilidade desse dado para os demais estudos selecionados, e com o intuito de incluir o maior número de estudos possível na síntese quantitativa, realizou-se as metanálises da proporção de pacientes que apresentaram eventos, recaída ou óbito durante o tempo de acompanhamento dos estudos, sendo que este dado estava disponível na maioria dos estudos. Os estudos apresentaram as proporções de sobrevida livre de eventos ou sobrevida global. As proporções de pacientes que apresentaram evento ou óbito foram calculadas subtraindo esses dados pela população total (por exemplo, um estudo X trouxe a sobrevida global em 3 anos de 40%; logo, 60% haviam ido a óbito neste mesmo período). Desse modo, esses dados de estudos individuais foram sintetizados em meta-análises, onde estimou-se o risco relativo (RR) para eventos e óbitos.

Para o desfecho de eventos reportados, os seis estudos primários foram incluídos, sendo que dois avaliaram pacientes que usaram o rituximabe como terapia de manutenção após a realização de TCPH (transplante de células progenitoras hematopoéticas). O comparador foi “observação” em todos os seis estudos, isto é, não realizaram nenhum tratamento específico.

Em nenhum dos seis estudos observou-se um resultado estatisticamente significativo na comparação entre o uso de rituximabe e observação; assim como no resultado global da metanálise (RR 0,89 [IC95% 0,78-1,02]), conforme apresentado na figura abaixo.

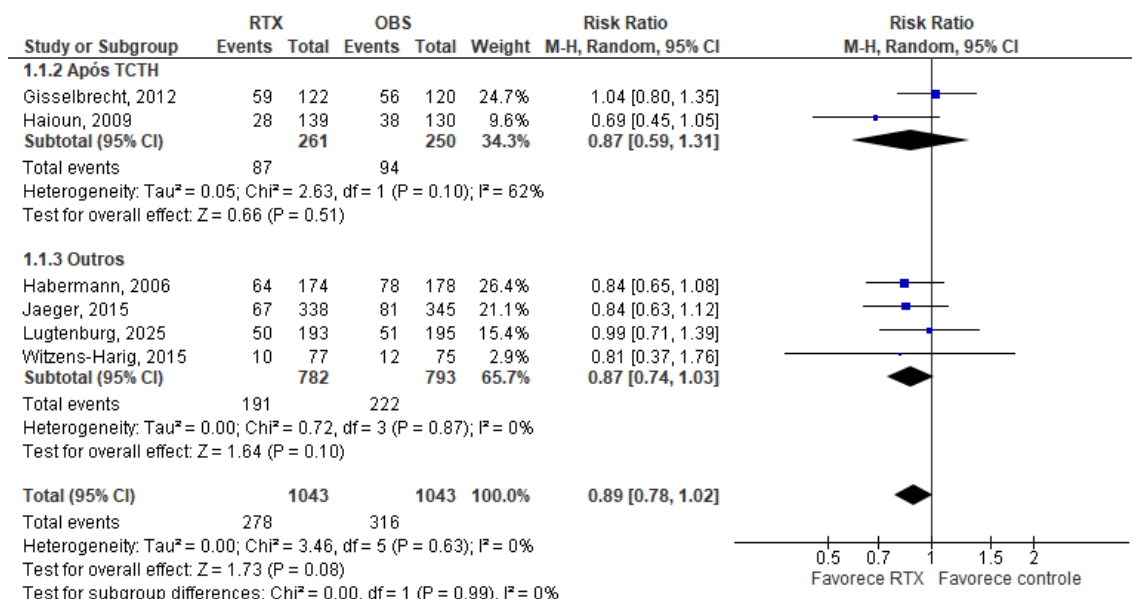


Figura 3. Gráfico de floresta: desfecho proporção de pacientes que apresentaram eventos, recaída ou óbito durante o tempo de acompanhamento do estudo (terapia de manutenção).

Fonte: elaboração própria.

Para o desfecho de óbitos foram incluídos cinco dos estudos já citados. Da mesma forma, em nenhum deles observou-se um resultado estatisticamente significativo na comparação entre o uso de rituximabe e observação, assim como no resultado global da metanálise (RR 1,00 [IC95% 0,83-1,22]), conforme apresentado na figura abaixo.

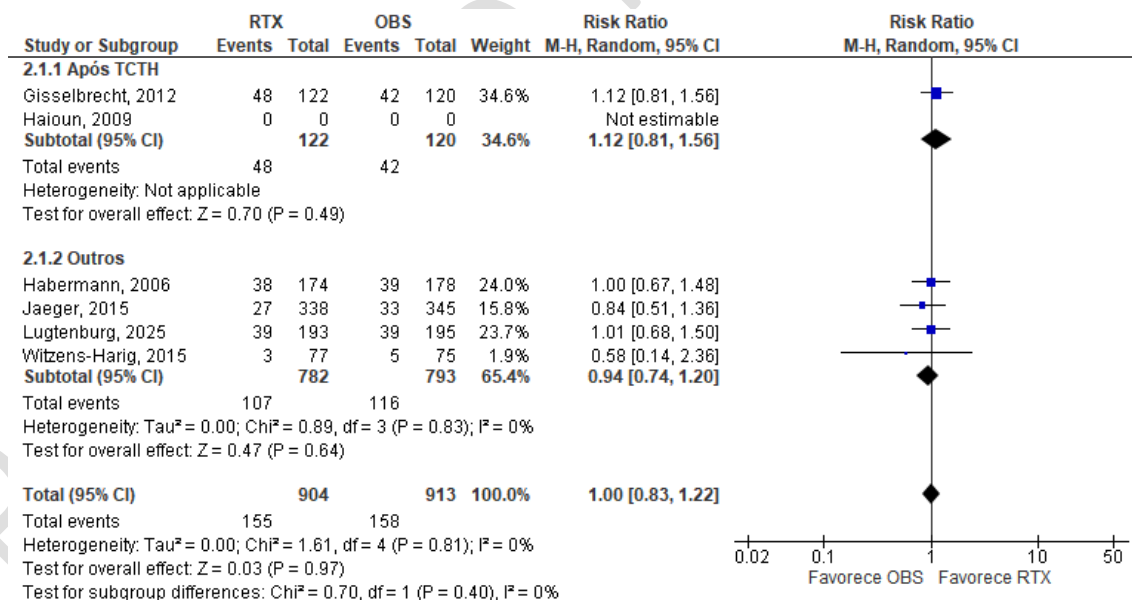


Figura 4. Gráfico de floresta: desfecho proporção de pacientes que foram a óbito durante o tempo de acompanhamento do estudo (terapia de manutenção).

Fonte: elaboração própria

A seguir estão apresentados os resultados individuais de eficácia dos estudos primários.

Quadro 6. Resultados individuais de eficácia dos estudos (terapia de manutenção)

Autor, ano	Alternativas	Tempo de acompanhamento	N	Proporção de pacientes vivos	Tamanho do efeito (IC95%; direção do efeito)	Proporção de pacientes livres de progressão	Proporção de pacientes livre de eventos ou recaídas	Tamanho do efeito (IC95%; direção do efeito)	Resposta completa após terapia de manutenção
Gisselbrecht, 2012	RTX	4 anos	122	61%	-	52%	52%	-	57%
	Observação		120	65% p=0,7	-	56% p=0,8	53% p=0,7	-	50%
Habermann, 2006	RTX	3 anos	174	78%	Sobrevida global HR 0,96 (0,62-1,46); p=0,85; diferença não estatisticamente significativas)	-	63%	Sobrevida livre de falha HR 0,63 (0,44-0,90); p=0,009; favorece rituximabe)	-
	Observação		178	78%		-	56%		-
Haion, 2009	RTX	4 anos	139	-	-	-	80%	-	-
	Observação		130	-	-	-	71%; p=0,09	-	-
Jaeger, 2015	RTX	3 anos	338	92%	HR 0,81 (0,49-1,34; p=0,41; sem diferenças estatisticamente significativas)	86%	80%	HR 0,79 (0,57-1,08; p=0,14; sem diferenças estatisticamente significativas)	-
	Observação		345	90%		79%	77%		-
Witzens-Harig, 2015	RTX	5 anos	77	96%	-	-	87%	-	-
	Observação		74	94%; p=0,65	-	-	84%; p=0,35	-	-
Lugtenburg, 2025	RTX	6 anos	193	80%	Sobrevida global HR 0,88 (0,61-1,28); p=0,52; diferença não estatisticamente significativas)	-	74%	Sobrevida livre de doença HR 0,85 (0,60-1,19; p=0,35; sem diferenças estatisticamente significativas)	-
	Observação		195	80%		-	74%		-

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** RTX, rituximabe.

Terapia de resgate

Em relação aos desfechos de eficácia, seis metanálises foram realizadas para os desfechos proporção de pacientes que apresentaram recaída ou progressão e proporção de pacientes que foram a óbito durante o tempo de acompanhamento do estudo, SLE; sobrevida livre de recaída (SLR), SG, taxa de resposta global e taxa de resposta completa.

Destaca-se que poucos estudos incluídos trouxeram valores de HR com intervalo de confiança para os desfechos de sobrevida, o qual é um dado usualmente utilizado em metanálises de sobrevida. Baetz, 2017 (23), Vellenga, 2008 (24) e Shi, 2020 (25) expressaram os desfechos de SG e SLE/SLP como HR, que após serem sumarizados em metanálises geraram medidas sumárias de SLE/SLP de 0,54 (IC95% 0,32 – 0,90) e SG de 0,63 (IC 95% 0,41 - 0,98), apontando para uma maior eficácia da terapia de resgate com rituximabe para ambos os desfechos (23)(24). Para SLE/SLP, destaca-se que apenas três estudos primários foram selecionados, um deles apresentou resultado individual de não significância estatística; para SG, apenas três foram selecionados e dois apresentaram resultados individuais de não significância estatística. Tais resultados foram sintetizados em metanálises diretas as quais estão apresentadas a seguir.

Model	Study name	Statistics for each study					Hazard ratio and 95% CI			
		Hazard ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	0,01	0,10	1,00	10,00
	Baetz, 2017	0,850	0,648	1,116	-1,171	0,242			+	
	Vellenga, Shi, 2020	0,510	0,371	0,701	-4,140	0,000			+	
		0,320	0,180	0,569	-3,875	0,000			+	
Random		0,543	0,326	0,905	-2,345	0,019			+	

Figura 5. Gráfico de floresta: sobrevida livre de eventos ou progressão (terapia de resgate). $I^2 = 82\%$ ($p=0,03$).

Fonte: elaboração própria.

Model	Study name	Statistics for each study					Hazard ratio and 95% CI			
		Hazard ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	0,01	0,10	1,00	10,00
	Baetz, 2017	0,820	0,611	1,101	-1,319	0,187			+	
	Vellenga, Shi, 2020	0,760	0,523	1,105	-1,436	0,151			+	
		0,340	0,190	0,609	-3,625	0,000			+	
Random		0,636	0,410	0,987	-2,019	0,044			+	

Figura 6. Gráfico de floresta: sobrevida global (terapia de resgate). $I^2 = 72\%$ ($p=0,02$).

Fonte: elaboração própria.

Em virtude da indisponibilidade desse dado para os demais estudos selecionados, e com o intuito de incluir o maior número de estudos possível na síntese quantitativa, realizaram-se as metanálises de eventos e óbitos através da proporção de pacientes que apresentaram tais desfechos durante o tempo de acompanhamento do estudo, sendo que este dado estava disponível na maioria dos estudos. Os estudos apresentaram as proporções de sobrevida livre de eventos ou sobrevida global. As proporções de pacientes que apresentaram evento ou óbito foram calculadas subtraindo esses dados pela população total (por exemplo, um estudo X trouxe a sobrevida global em 3 anos de 40%; logo, 60% haviam ido a óbito neste mesmo período). Desse modo, esses dados de estudos individuais foram sintetizados em meta-análises, onde estimou-se o risco relativo (RR) para eventos e óbitos.

Para o desfecho proporção de pacientes que apresentaram recaída ou progressão durante o tempo de acompanhamento do estudo, sete estudos foram incluídos, sendo que cinco avaliaram pacientes que usaram rituximabe em associação com outro esquema quimioterápico antes de TCPH já programado. Em todos os sete estudos o comparador foi o mesmo esquema quimioterápico do grupo intervenção (ESHAP, DHAP, GDP, ICE), porém sem associação com rituximabe. Em apenas um dos estudos individuais observou-se uma diferença estatisticamente significativa na comparação; assim como para o resultado global (RR 0,81 [IC95% 0,66-0,98]); conforme apresentado na figura abaixo.

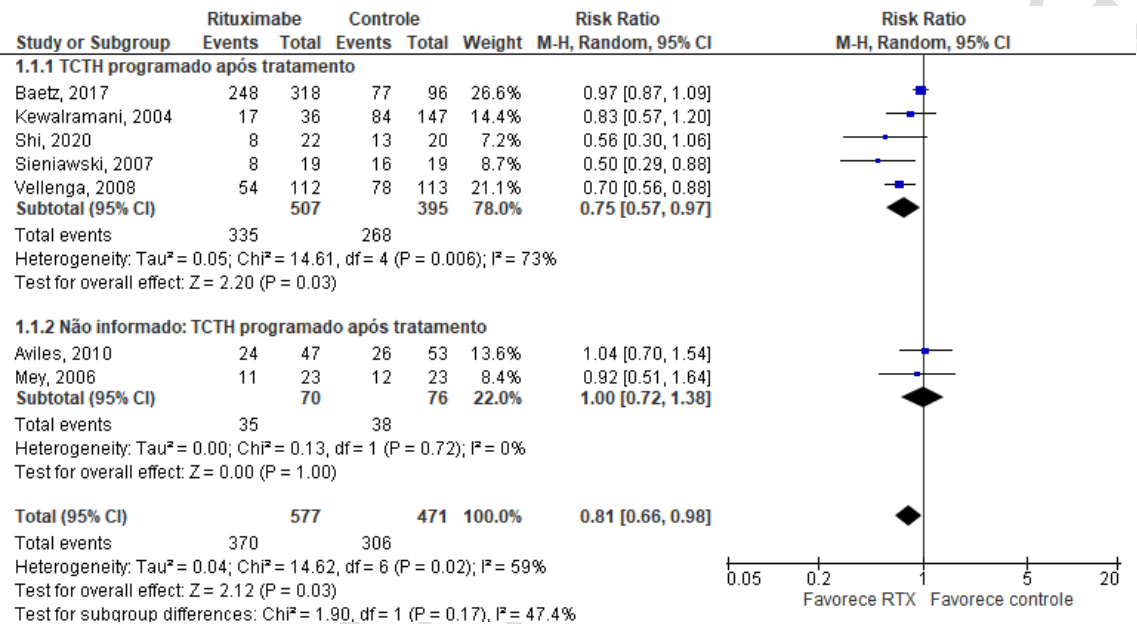


Figura 7. Gráfico de floresta: desfecho proporção de pacientes que apresentaram recaída ou progressão durante o tempo de acompanhamento do estudo (terapia de resgate).

Fonte: elaboração própria. **Nota:** os estudos Baetz, 2017 e Sieniawski, 2007 trouxeram o desfecho SLR; os demais trouxeram SLP.

Para o desfecho proporção de pacientes que foram a óbito, sete estudos foram incluídos, sendo que cinco avaliaram pacientes que usaram rituximabe em associação com outro esquema quimioterápico antes de TCPH já programado. Em apenas dois dos estudos individuais observou-se uma diferença estatisticamente significativa na comparação; porém não para o resultado global (RR 0,86 [IC95% 0,71-1,04]); conforme apresentado na figura abaixo.

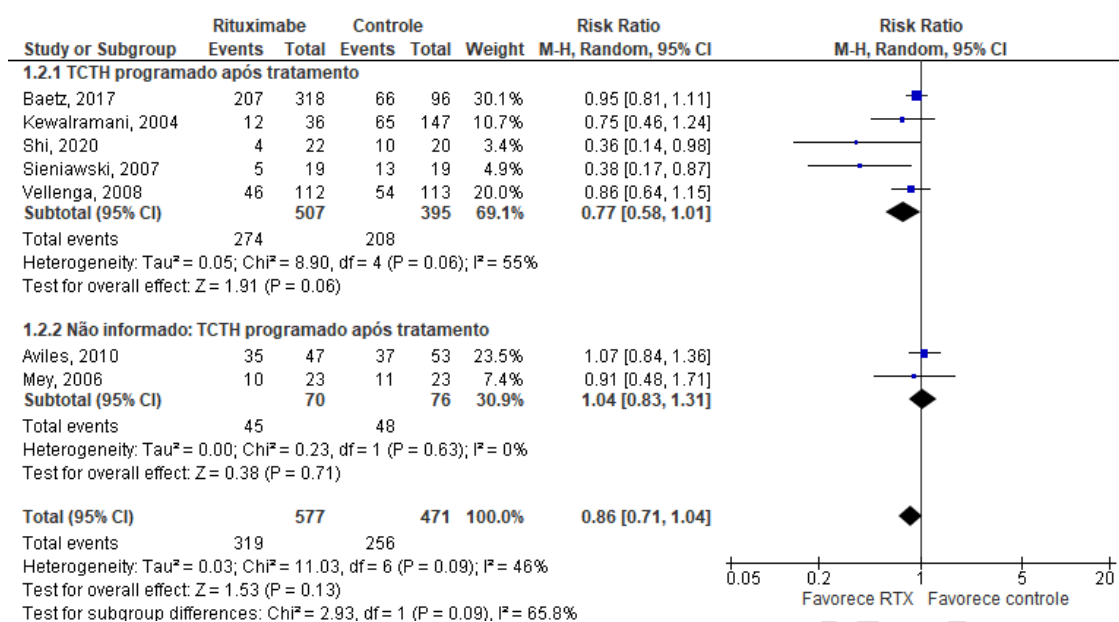


Figura 8. Gráfico de floresta: desfecho proporção de pacientes que foram a óbito (terapia de resgate).
Fonte: elaboração própria.

Para o desfecho taxa de resposta global, seis estudos foram incluídos, sendo que quatro avaliaram pacientes que usaram rituximabe em associação com outro esquema quimioterápico antes de TCPH já programado. Em apenas dois dos estudos individuais observou-se uma diferença estatisticamente significativa na comparação; assim como para o resultado global (RR 1,23 [IC95% 1,01-1,50]); conforme apresentado na figura abaixo.

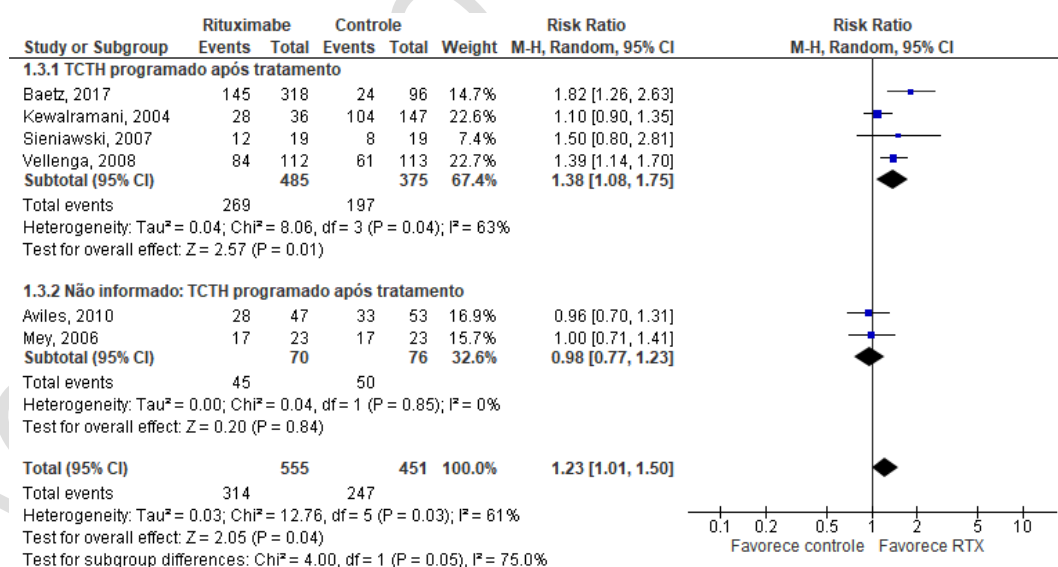


Figura 9. Gráfico de floresta: desfecho taxa de resposta global (terapia de resgate).
Fonte: elaboração própria.

Para o desfecho taxa de resposta completa, seis estudos foram incluídos, sendo que quatro avaliaram pacientes que usaram rituximabe em associação com outro esquema quimioterápico antes de TCPH já programado. Em apenas dois dos estudos individuais observou-

se uma diferença estatisticamente significativa na comparação; assim como para o resultado global (RR 1,47 [IC95% 1,10-1,97]); conforme apresentado na figura abaixo.

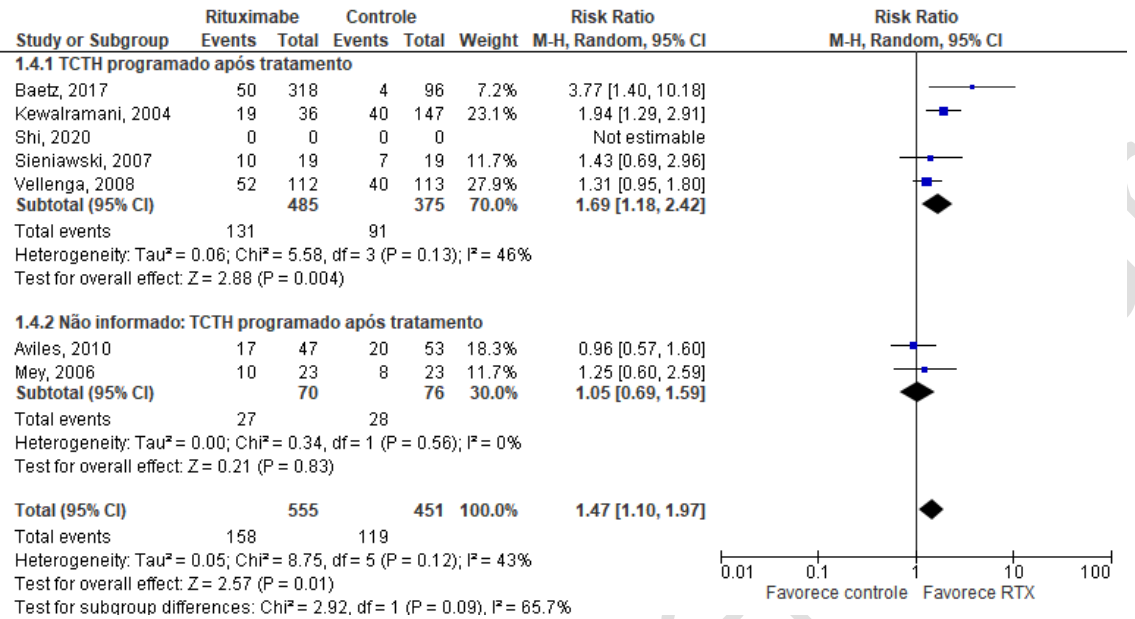


Figura 10. Gráfico de floresta: desfecho taxa de resposta completa (terapia de resgate).

Fonte: elaboração própria.

A seguir estão apresentados os resultados individuais de eficácia dos estudos.

Quadro 7. Resultados individuais de eficácia dos estudos (terapia de resgate)

Autor, ano	Alternativas	Tempo de acompanhamento	N	Proporção de pacientes vivos	Tamanho do efeito (IC95%; direção do efeito)	Proporção de pacientes livres de progressão	Proporção de pacientes livre de eventos ou recaídas	Tamanho do efeito (IC95%; direção do efeito)	Taxa de resposta global	Taxa de resposta completa
Aviles, 2010	RTX + ESHAP	5 anos	47	26%	-	50%	-	-	60%	36%
	ESHAP		53	31%; p=0,8	-	51%; p=0,6	-	-	62%	37%
Baetz, 2017	RTX +QT (DHAP ou GDP)	4 anos	318	35%	HR 0,82 (0,61-1,10; sem diferenças estatisticamente significativas)	-	22%	HR 0,85 (0,64-1,11; sem diferenças estatisticamente significativas)	46%	16%
	QT (DHAP ou GDP)		96	31%		-	20%		25%; p=0,0003	4%
Kewalramani, 2004	RTX +ICE	2 anos	36	67%	-	54%	-	-	78%	53%
	ICE (coorte histórica)		147	56%	-	43%	-	-	71%	27%; p=0,01
Mey, 2006	RTX +DHAP	2 anos	23	57%	-	52%	-	-	74%	44%
	DHAP		23	52%	-	50%	-	-	74%; p=1	35%; p=0,76
Sieniawski, 2007	RTX +DHAP	2 anos	19	74%	-	-	58%	-	63%	53%
	DHAP (coorte histórica)		19	33%; p=0,04	-	-	16%; p=0,051	-	42%; p=0,33	37%
Vellenga, 2008	RTX +DHAP	2 anos	113	59%	HR 0,76 (0,52-1,10; sem diferenças estatisticamente significativas)	52%	50%	HR 0,51 (0,37-0,70; favorece rituximabe)	75%	46%
	DHAP		112	52%; p=0,15		31%; p<0,002	24%; p<0,001		54%; p=0,01	35%
Shi, 2020	RTX (alta dose)	3 anos	22	80%	HR 0,63 (0,41-0,98; favorece rituximabe)	64%	-	HR 0,32 (0,18-0,56; favorece rituximabe)	-	-
	MCS		20	50%; p=0,035		35%; p=0,028	-		-	-

Fonte: elaboração própria. **Nota:** DHAP, dexametasona, cisplatina e citarabina; ESHAP, etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatina; GDP, gencitabina, dexametasona, cisplatina; ICE, ifosfamida, carboplatina, etopósido; MCS, melhores cuidados de saúde; QT, quimioterapia; RTX, rituximabe.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

A seguir, estão apresentados os principais resultados de segurança dos estudos primários selecionados e sintetizados. Destaca-se que tais desfechos foram pouco explorados nos estudos.

Os resultados de segurança estão apresentados a seguir de forma qualitativa e discursiva. Isso se deu em virtude da elevada heterogeneidade dos estudos incluídos para estes desfechos, que impossibilitou a realização de metanálises.

Quadro 8. Resultados de segurança (terapia de manutenção)

Estudo	Principais resultados de segurança
Gisselbrecht, 2012 (26)	EA no período de 100 dias após tratamento: 47% RTX e 42% grupo observação. EA após período de 100 dias após tratamento: 30% RTX e 17% grupo observação. Principal EA: infecção (45 eventos no grupo RTX e 13 no grupo observação). Grau 3 ou maior de neutropenia após 100 dias de tratamento: 9% grupo RTX e 6% no grupo observação. 35% EA graves no grupo RTX e 18% no grupo observação no período de 100 dias de tratamento; e 19% no grupo RTX e 4% no grupo observação após 100 dias. EA fatais: 6 eventos no grupo RTX e 3 no grupo observação. Os autores indicaram que RTX foi no geral bem tolerado.
Habermann, 2006 (20)	Grau 3 ou 4 de granulocitopenia: 12% grupo RTX e 4% grupo observação. Toxicidade não hematológica grau 3 ou 4: 18% no grupo RTX e 17% no grupo observação.
Haioun, 2009 (27)	Toxicidade em geral leve ou moderada e equivalente entre os grupos. EA grau 3 ou 4: 17% grupo RTX e 16% grupo observação (infecção grau 3 ou 4: 7% vs 3,5%, respectivamente).
Jaeger, 2015 (21)	Tratamento com rituximabe em geral bem tolerado EA grau 3 ou 4: 11% no grupo RTX vs 1% no grupo observação.
Witzens-Harig, 2015 (28)	Tratamento com rituximabe em geral bem tolerado. Grupo RTX: 6% de neutropenia grau 3 ou 4, 2% trombocitopenia grau 3.
Lugtenburg, 2025 (22)	A toxicidade foi leve, com 23% dos pacientes apresentando pelo menos um evento adverso de grau 3 ou 4. Os eventos adversos mais comuns foram infecções (grau 3 em 11 pacientes). Neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 3% dos pacientes.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** EA, evento adverso; RTX, rituximabe.

Quadro 9. Resultados de segurança (terapia de resgate)

Estudo	Principais resultados de segurança
Aviles, 2010 (29)	Infecções relacionadas ao tratamento, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia grau 3 ou 4 respectivamente: 32%, 32%, 4%, 2% no grupo R-ESHAP vs 22%, 30%, 3%, 3% no grupo ESHAP. A adição de rituximabe no estudo atual não aumentou a toxicidade viral.
Baetz, 2017 (23)	Não houve diferença na toxicidade dos tratamentos de resgate com a adição de rituximabe ao GDP ou DHAP.
Kewalramani, 2004 (30)	Apenas dados do braço RICE estavam disponíveis: EA hematológicos graus 3 ou 4: 22 eventos.
Mey, 2006 (31)	EA grau 3 ou 4 nos grupos DHAP vs R-DHAP respectivamente: neutrocitopenia/trombocitopenia 58% vs 76%, náusea 4% vs 9%, diarreia 4% vs 4%, febre neutropenia 8% vs 4%, nefrotoxicidade 0% vs 2%, neurotoxicidade 0% vs 2% (todos $p > 0,05$).
Sieniawski, 2007 (32)	A quimioterapia sequencial de altas doses foi bem tolerada em ambos os grupos. As toxicidades hematológicas mais frequentemente observadas foram leucocitopenia e trombocitopenia, com ocorrência comparável em ambos os grupos de tratamento.

	EA não hematológico mais frequentes: febre (46% vs 41%), mucosite grau 3 ou 4 (24% vs 13%), náusea/vômito grau 3 ou 4 (9% vs 20%).
Vellenga, 2008 (24)	Não reportado.
Shi, 2020 (25)	O tratamento combinado não foi associado a um aumento de eventos adversos após o transplante. Infecção bacteriana: 16 eventos no grupo rituximabe, 14 no grupo controle.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** DHAP, dexametasona, cisplatina e citarabina; EA, evento adverso; ESHAP, etoposido, metilprednisolona, citarabina, cisplatina, GDP, gencitabina, dexametasona, cisplatina; RTX, rituximabe; R, rituximabe.

6.4. Certeza da evidência

A maioria dos desfechos primários (proporção de pacientes que apresentaram eventos ou óbitos, e proporção de pacientes que foram a óbito durante o acompanhamento sobrevida livre de eventos/progressão/recaída e sobrevida global) apresentaram a confiança na evidência classificada como “baixa” ou “muito baixa” para as populações avaliadas (uso do rituximabe como terapia de manutenção e de resgate). A evidência foi rebaixada especialmente devido à presença de risco de viés nos estudos incluídos, e pela heterogeneidade entre os resultados individuais dos estudos/inconsistência dos resultados. Os detalhes dessas avaliações estão apresentados nas tabelas abaixo, as quais foram elaboradas no web aplicativo GRADEpro.

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (terapia de manutenção).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rituximabe	Observação	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Proporção de pacientes que apresentaram eventos, recaída ou óbitos												
6	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	765/1043 (73,3%)	727/1043 (69,7%)	RR 0,89 (0,78 para 1,02)	77 menos por 1000 (de 153 menos para 14 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Proporção de pacientes que foram a óbito												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	799/904 (88,4%)	755/913 (82,7%)	RR 1,00 (0,83 para 1,22)	0 menos por 1000 (de 141 menos para 182 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Sobrevida livre de eventos												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	Nenhum	-	-	HR 0,75 (0,62 para 0,92)	-	⊕⊕○○ Moderada ^a	CRÍTICO
Sobrevida global												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	-	-	HR 0,88 (0,69 para 1,13)	-	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO

Considerações:

a. No geral, os estudos clínicos randomizados que avaliaram o uso de rituximabe foram classificados como “algumas preocupações” quanto ao risco de viés. Entre os principais motivos para tal classificação está a ausência de informações quanto à sequência de alocação, de informações de desvio da intervenção devida e avaliação dos resultados de acordo com análise pré-definida, e de cegamento dos estudos.

b. intervalos de confiança ao redor do efeito estimado são amplos, incluindo presença ou ausência de benefícios, ou de prejuízo, com o uso da intervenção

Quadro 11. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (terapia de resgate).

Avaliação da certeza							No de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
No dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rituximabe + QT	QT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Proporção de pacientes que apresentaram recaída, progressão ou óbitos												
7	ensaios clínicos randomizados e não randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	208/577 (36.0%)	166/471 (35.2%)	RR 0,81 (0,66 para 0,98)	67 menos por 1000 (de 120 menos para 7 menos)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Proporção de pacientes que foram a óbito												
7	ensaios clínicos randomizados e não randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	258/577 (44.7%)	215/471 (45.6%)	RR 0,86 (0,71 para 1,04)	64 menos por 1000 (de 132 menos para 18 mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão/recaída												
3	ensaios clínicos randomizados e não randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	-	-	HR 0,54 (0,32-0,90)	-	⊕○○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Sobrevida global												
3	ensaios clínicos randomizados e não randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	Não grave	nenhum	-	-	HR 0,63 (0,41-0,98)	-	⊕○○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO

Legenda: QT: esquemas quimioterápicos

Considerações:

- No geral, os estudos clínicos randomizados que avaliaram o uso de rituximabe foram classificados como “algumas preocupações” quanto ao risco de viés. Entre os principais motivos para tal classificação está a ausência de informações quanto à sequência de alocação, de informações de desvio da intervenção devida e avaliação dos resultados de acordo com análise pré-definida, e de cegamento dos estudos. Além disso, os estudos não randomizados foram classificados no geral como risco de viés “sério”, especialmente nos domínios de “confundimento” e “seleção dos participantes”.
- Presença de elevada heterogeneidade na avaliação gráfica individual e/ou estatística (I2)
- intervalos de confiança ao redor do efeito estimado são amplos, incluindo presença ou ausência de benefícios, ou de prejuízo, com o uso da intervenção.

6.5. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em relação aos estudos que avaliaram o uso de rituximabe como terapia de manutenção, entende-se que o uso do rituximabe pode resultar em um aumento de SLE do paciente com LDGCB, mas não de SG. Por outro lado, em relação aos estudos que avaliaram o uso de rituximabe como terapia de resgate, o medicamento poderia ser considerado para essa indicação embora haja muito baixa confiança nas evidências sobre os benefícios em termos de sobrevida livre de progressão e global.

Quanto à segurança, no geral os estudos indicaram que o tratamento com rituximabe foi bem tolerado pelos pacientes, e/ou com resultados equivalentes em ambos os grupos.

O resumo dos resultados individuais de eficácia por estudo (desfechos primários) pode ser observado nos **Quadro 6** (terapia de manutenção) e **Quadro 7** (terapia de resgate). Os principais resultados de segurança estão resumidos nos **Quadro 8** (terapia de manutenção) e **Quadro 9** (terapia de resgate).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação Econômica

Considerando que este relatório diz respeito a avaliação de duas linhas de tratamento, e consequentemente, são norteadas por evidências distintas, foram elaboradas duas análises econômicas, que estão apresentadas separadamente, a seguir.

7.1.1 Pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha.

O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (33). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (34), conforme apresentado a seguir.

Quadro 12. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Rituximabe
Comparador	Observação
Horizonte temporal	28 anos (<i>Lifetime</i>).
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise univariada determinística e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensibility Assessment – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria.

População-alvo

Foram avaliados pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha. A idade de entrada no modelo foi de 57 anos, conforme idade mediana observada na população do ensaio clínico de Jaeger (2015) (21). A escolha desse estudo se deu em virtude da disponibilidade das curvas de Kaplan-Meier e maior tempo de acompanhamento.

Intervenções e comparadores

O medicamento rituximabe foi avaliado como intervenção, sendo comparado com observação, uma vez que tal comparador esteve presente em todos os estudos incluídos no PTC para essa indicação. O PCDT atualmente vigente (1) não apresenta indicações de tratamento de manutenção após a primeira linha. Desse modo, entende-se adequado considerar o grupo “observação” como comparador para esta análise.

Modelo econômico

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU), visto que este é um modelo comumente utilizado para determinar a razão de custo-efetividade de terapias oncológicas em populações com a condição avançada ou metastática. As informações referentes a estes desfechos foram coletadas a partir da literatura e síntese apresentada no PTC.

A análise de sobrevida particionada seguiu o modelo conceitual apresentado na figura abaixo, com os respectivos estados de saúde: livre de eventos (SLE), pós-progressão e óbito.

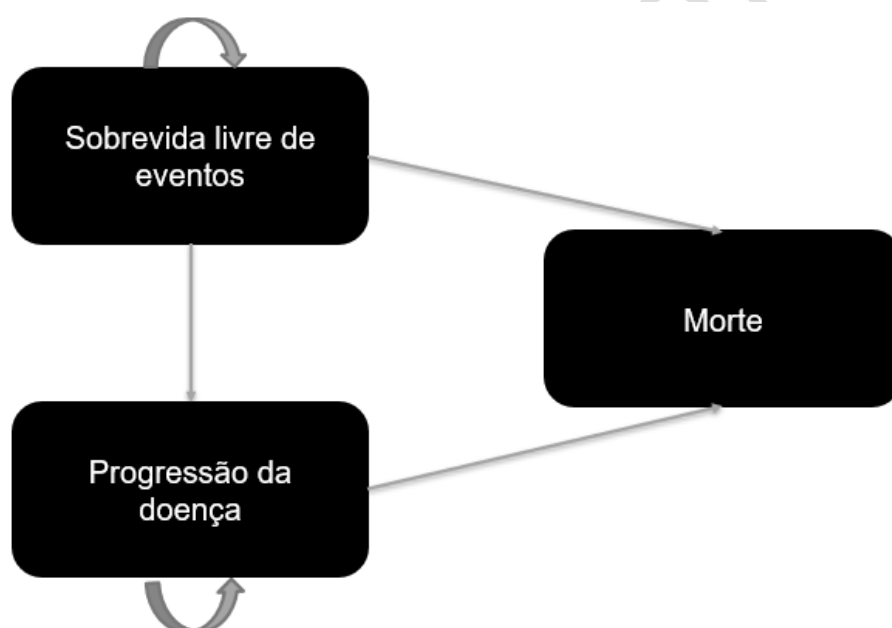


Figura 11. Modelo de sobrevida particionada.

Fonte: elaboração própria.

A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de SG e SLE foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier (Apêndice 8) através da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6). Para a comparação entre rituximabe vs observação, as curvas de SLE e SG foram extraídas a partir do estudo de Jaeger (2015) (21). A escolha desse estudo se deu em virtude da disponibilidade das curvas de Kaplan-Meier e maior tempo de acompanhamento.

Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas, foram gerados a partir dos dados extraídos (através da digitalização no *software WebPlotDigitizer*), utilizando o software RStudio e R 3.3.0 (Apêndice 6). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuições exponencial, weibull, lognormal, loglogística, gama generalizada, e/ou gompertz, para cada população e tecnologia avaliada. A adequação das curvas se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avalia a robustez da curva, sendo que em caso de discordância entre AIC e BIC, BIC foi preponderante.

Para a curva de SLE (ambos os braços), a distribuição loglogística foi selecionada para extrapolação dos dados. Para a curva de SG (ambos os braços), a distribuição lognormal foi selecionada. Para o desfecho SG, a curva escolhida por inspeção visual foi concordante com os valores de AIC/BIC. Para o desfecho SLE, a curva escolhida por inspeção visual foi concordante com os valores de AIC/BIC principalmente para a curva do comparador.

Perspectiva, contexto, ciclo, horizonte temporal e dados de utilidade

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

O ciclo considerado foi mensal, e o horizonte temporal foi de 28 anos (correspondendo a *lifetime*). Além disso, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% (min 0%; max 10%), para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS).

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV).

Em relação aos valores de utilidade, estes foram obtidos na literatura internacional (35–37). Como estes são estudos internacionais, foi realizado ajuste de parâmetros de utilidade para a população brasileira por meio de fator multiplicador. O valor de utilidade do estado SLE foi de 0,76 (mín 0,74; máx 0,78; distribuição beta; fator multiplicador = utilidade população do Brasil/utilidade da população da China = 0,824/0,957) e a do estado pós-progressão foi de 0,36 (mín 0,29; máx 0,43; distribuição beta; fator multiplicador = utilidade população do Brasil/utilidade da população da Holanda = 0,824/0,892) (38–41).

Estimativa de recursos e custos

Nesta análise foram considerados apenas os custos médicos diretos.

No estado sobrevida livre de eventos, para o rituximabe foram consideradas as recomendações posológicas apresentadas nos estudos incluídos (375 mg/m²; superfície corporal média considerada de 1,75 m²; dose de 656,25 mg; equivalente a 1 frasco de 10 mg/mL de 50 mL e 2 frascos de 10 mg/mL de 10 mL). Observou-se uma heterogeneidade no número de ciclos preconizados dentre os estudos incluídos no PTC (20,21,28); sendo que no caso-base foram considerados 12 ciclos de tratamento (min 8; max 16 ciclos). Para o frasco de 10 mL, o custo foi obtido no Banco de Preço em Saúde, SIASG, últimos 18 meses (data da consulta em maio de 2025) e Nota Técnica nº 11/2026, compras administrativas, sendo selecionado o menor valor identificado (10 mg/mL; frasco 10 mL: R\$ 170,29). Para o frasco de 50 mL, o custo utilizado foi o último preço de compra centralizada do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos

Estratégicos - DAF, sendo este de R\$ 666,68. Para o grupo observação não foram considerados custos de tratamento.

Uma análise de cenário foi realizada onde ponderou-se o preço do rituximabe obtido por meio da PDP e pregão para os frascos de 10 e 50 mL, sendo estimado em R\$ 1.382,67 por ciclo (PDP: Parceria para Desenvolvimento Produtivo; O preço final é obtido por média ponderada entre o preço de compra centralizada do DAF de R\$ 666,68 e o preço de PDP de R\$ 1.417,50 para o frasco de 50 mL; ponderados pela quota de 50%, que é a porcentagem de aquisição obrigatória do laboratório público em função do acordo de PDP). Para o frasco de 50 mL o preço foi obtido em nota técnica do Ministério da Saúde de 2026. Para o frasco de 10 mL, não foi identificado compra via PDP, de modo que se optou de maneira conservadora pela utilização do menor preço de compra pública identificado (R\$ 170,29).

O uso de radioterapia também foi considerado (4% no braço rituximabe e 1% no braço observação (21)) no modelo, sendo este o procedimento 03.04.01.055-3 - RADIOTERAPIA DE LINFOMA E LEUCEMIA (R\$ 3.159,00).

Para o estado pós progressão, foram considerados os custos da quimioterapia e de complicação da doença. Como MCS neste estado de saúde, foi considerado o uso do procedimento 03.04.06.012-7 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN GRAU INTERMEDIÁRIO OU ALTO - 3ª LINHA.

Para os dois estados de saúde ainda foram considerados custos de acompanhamento, sendo estes relacionados com consulta médica, exames de imagem e laboratoriais e outros. O racional seguiu as recomendações atuais do PCDT que está vigente e recursos consumidos por meio de consulta no DATASUS.

No APÊNDICE 7 estão sumarizados os preços e custos por ciclo (mensal) para os estados de saúde livre de progressão e pós-progressão.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas até maio de 2025. Conversões não foram realizadas.

Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza e validação

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os parâmetros foram variados considerando distribuições beta (para valores variando entre 0 e 1) e gama (para valores variando entre 1 e infinito). Além disso, decomposição de Cholesky foi utilizada para variação dos parâmetros das curvas. Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão.

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada, na qual foram variados os parâmetros (taxa de desconto, valores de utilidade, número de ciclos de rituximabe e custos) adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças na RCEI final (gráfico de tornado).

Para ambas as análises, as variáveis, assim como valores mínimos e máximos, foram apresentadas ao longo do texto. Destaca-se que nos custos obtidos por meio da tabela SIGTAP aplicou-se o fator de correção de 2,8x para os valores máximos (Apêndice 9).

Não foram realizadas análises de heterogeneidade, considerando subgrupos ou populações prioritárias devido à falta de evidência para possíveis subpopulações.

Uma validação externa foi realizada, pela busca na literatura de estudos de custo-efetividade avaliando a tecnologia em questão para a indicação proposta; porém nenhum estudo foi identificado para a mesma indicação ou critérios de inclusão deste relatório.

Resultados

Os resultados do caso-base da comparação entre rituximabe versus observação estão apresentados a seguir. Observou-se que rituximabe apresentou uma maior efetividade incremental, em termos de AVAQ e AV, porém esteve associado a um maior custo incremental, o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R\$ 7 mil e R\$ 9 mil por unidade de desfecho ganho, respectivamente.

Tabela 1. Análise de custo-efetividade (caso-base).

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
Observação	R\$ 30.001,09	7,23	11,11
Rituximabe	R\$ 40.529,32	8,60	12,25
Incremental	R\$ 10.528,23	1,37	1,15
RCEI		R\$ 7.666,02	R\$ 9.191,35

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Nas análises de sensibilidade univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram a taxa de desconto e a quantidade de doses de rituximabe. Destaca-se que tais resultados ainda se mantiveram abaixo do limiar de custo-efetividade (discutido na sequência).

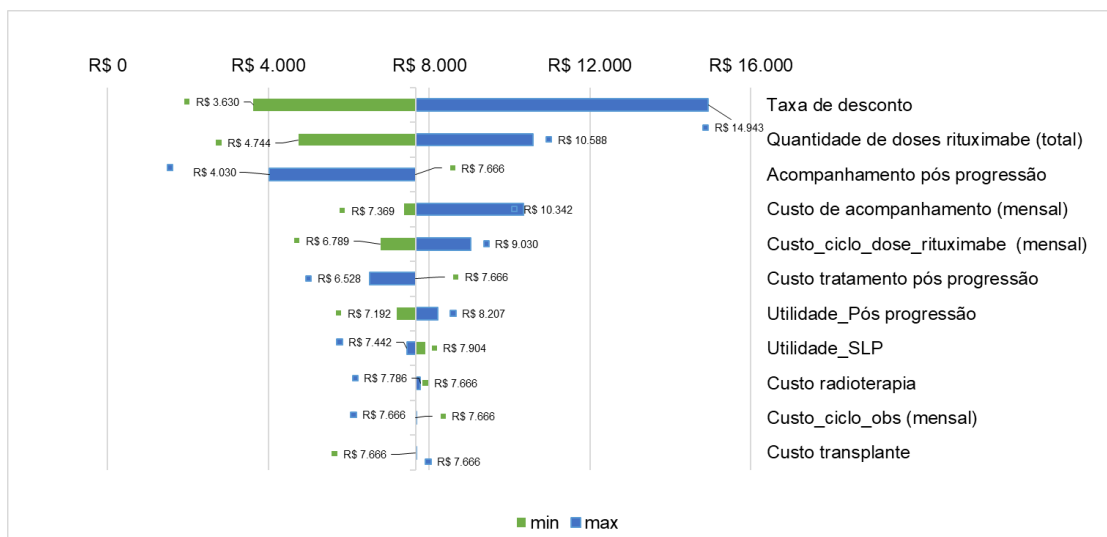


Figura 12. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).

Fonte: elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas corroboram com o das análises principais (APÊNDICE 8), onde em 100% das iterações observou-se uma RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade (valor de referência de 40 mil reais por AVAQ ganho) recomendado pela Conitec (Recomendações finais após avaliação da consulta pública nº 41/2022 e audiência pública nº 02/2022).

Os resultados da análise considerando o preço ponderado do rituximabe obtido por pregão e PDP está apresentado no Apêndice 10.

7.1.2 Pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente).

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (33). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) Task Force Report (34), conforme apresentado a seguir.

Quadro 13. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente).
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Rituximabe + quimioterapia
Comparador	Quimioterapia
Horizonte temporal	21 anos (<i>Lifetime</i>).

Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise univariada determinística e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensibility Assessment – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria.

População-alvo

Foram avaliados pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente). A idade de entrada no modelo foi de 54 anos, conforme idade mediana observada na população do ensaio clínico de Vellenga (2008) (24). A escolha desse estudo se deu em virtude da disponibilidade das curvas de Kaplan-Meier e maior tempo de acompanhamento.

Intervenções e comparadores

O medicamento rituximabe foi avaliado como intervenção em associação com a quimioterapia padrão, sendo comparado com apenas a quimioterapia padrão.

Modelo econômico

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU), visto que este é um modelo comumente utilizado para avaliar a razão de custo-efetividade de terapias oncológicas em populações com a condição avançada ou metastática. As informações referentes a estes desfechos foram coletadas a partir da literatura e síntese apresentada no PTC.

A análise de sobrevida particionada seguiu o modelo conceitual apresentado na figura abaixo, com os respectivos estados de saúde: livre de falha/eventos (SLE), pós-progressão e óbito. Apenas a título de informação, os desfechos sobrevida livre de falha e eventos estão agrupados seguindo o mesmo o racional aplicado na síntese das evidências, onde devido ao baixo número de estudos, e semelhança na definição dos dois desfechos (conforme apresentado no Apêndice 1), eles foram conjuntamente sintetizados.

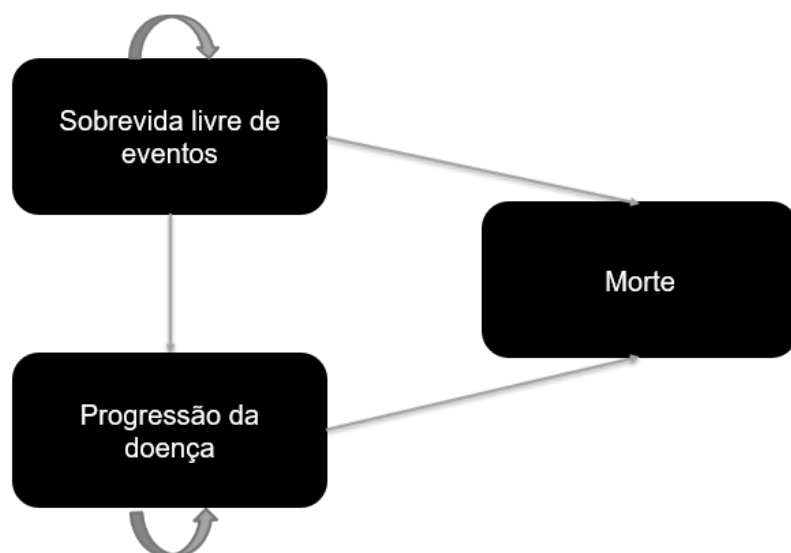


Figura 13. Modelo de sobrevida particionada.
Fonte: elaboração própria.

A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de SG e SLE foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier (apêndice 8) através da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6). Para a comparação entre rituximabe + quimioterapia vs quimioterapia apenas, as curvas de SLE e SG foram extraídas a partir do estudo de Vellenga (2008) (24). A escolha desse estudo se deu em virtude da disponibilidade das curvas de Kaplan-Meier e maior tempo de acompanhamento.

Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas, foram gerados a partir dos dados extraídos (através da digitalização no *software WebPlotDigitizer*), utilizando o *software RStudio* e R 3.3.0 (Apêndice 6). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuições exponencial, weibull, lognormal, loglogística, gama generalizada, e/ou gompertz, para cada população e tecnologia avaliada. A adequação das curvas se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avalia a robustez da curva, sendo que em caso de discordância entre AIC e BIC, BIC foi preponderante.

Para a curva de SLE (ambos os braços), a distribuição lognormal foi selecionada para extrapolação dos dados. Para a curva de SG (ambos os braços), a distribuição lognormal foi selecionada. Para o desfecho SLE, a curva escolhida por inspeção visual foi concordante com os valores de AIC/BIC. Para o desfecho SG, a curva escolhida por inspeção visual foi a segunda com menores valores de AIC/BIC,

Perspectiva, contexto, ciclo, horizonte temporal e dados de utilidade

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

O ciclo considerado foi mensal, e o horizonte temporal foi de 21 anos (correspondendo a *lifetime*). Além disso, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% (min 0%; max 10%), para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS).

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV).

Em relação aos valores de utilidade, estes foram obtidos na literatura internacional (37,42,43). Por se tratarem de estudos internacionais, foi realizado ajuste de parâmetros de utilidade para a população brasileira por meio de fator multiplicador (fator multiplicador = utilidade população do Brasil/utilidade da população da Holanda = 0,824/0,892). O valor de utilidade do estado SLE foi de 0,76 (mín 0,71; máx 0,82; distribuição beta) e a do estado pós-progressão foi de 0,36 (mín 0,29; máx 0,43; distribuição beta) (38–40).

Estimativa de recursos e custos

Nesta análise foram considerados apenas os custos médicos diretos.

No estado sobrevida livre de eventos foram considerados os custos de cada intervenção em avaliação. Para o rituximabe foram consideradas as recomendações posológicas apresentadas nos estudos incluídos (375 mg/m²; superfície corporal média considerada de 1,75 m²; dose de 656,25 mg; equivalente a 1 frasco de 10 mg/mL de 50 mL e 2 frascos de 10 mg/mL de 10 mL). Observou-se uma heterogeneidade no número de ciclos preconizados dentre os estudos incluídos no PTC (24,29,30,32); sendo que no caso-base foram considerados 3 ciclos de tratamento (min 2; max 4 ciclos). Para o frasco de 10 mL, o custo foi obtido no Banco de Preço em Saúde, SIASG, últimos 18 meses (data da consulta em maio de 2025) e Nota Técnica nº 11/2026, compras administrativas, sendo selecionado o menor valor identificado (10 mg/mL; frasco 10 mL: R\$ 170,29). Para o frasco de 50 mL, o custo utilizado foi o último preço de compra centralizada do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF, sendo este de R\$ 666,68. A quimioterapia foi considerada para os dois braços em avaliação (03.04.06.011-9 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN GRAU INTERMEDIÁRIO OU ALTO - 2ª LINHA).

Uma análise de cenário foi realizada onde ponderou-se o preço do rituximabe obtido por meio da PDP e pregão para os frascos de 10 e 50 mL, sendo estimado em R\$ 1.382,67 por ciclo (PDP: Parceria para Desenvolvimento Produtivo; O preço final é obtido por média ponderada entre o preço de compra centralizada do DAF de R\$ 666,68 e o preço de PDP de R\$ 1.417,50 para o frasco de 50 mL; ponderados pela quota de 50%, que é a porcentagem de aquisição obrigatória do laboratório público em função do acordo de PDP). Para o frasco de 50 mL o preço foi obtido em nota técnica do Ministério da Saúde de 2026. Para o frasco de 10 mL, não foi identificado compra via PDP, de modo que se optou de maneira conservadora pela utilização do menor preço de compra pública identificado (R\$ 170,29).

O uso de radioterapia também foi considerado (8% no braço rituximabe e 3% no braço do comparador; procedimentos realizados ao longo do acompanhamento, conforme reportado no estudo de Vellenga, 2008 (24)) no modelo, sendo este o procedimento 03.04.01.055-3 - RADIOTERAPIA DE LINFOMA E LEUCEMIA (R\$ 3.159,00).

Além disso, considerou-se a realização de transplante autogênico de células progenitoras hematopoéticas considerado (63% no braço rituximabe e 46% no braço do comparador; procedimentos realizados ao longo do acompanhamento, conforme reportado no estudo de Vellenga, 2008 (24)). O custo foi de R\$ 26.319,35, sendo calculado a partir de dados DATASUS,

consultando-se a realização de procedimentos e uso de filtro por CID C83.3: transplantes realizados (% autogênico de sangue periférico e 8% de medula óssea; procedimentos considerados: 0505010089 TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO, 0505010070 TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA) e ocorrência de complicações em 4,5% dos casos (procedimentos: 0506020118 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS TRANSPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS- POS TRANSPLANTE, 0506020045 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE DE ORGAOS/CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS).

Para o estado pós progressão, foram considerados os custos da quimioterapia de 3ª linha e de complicação da doença. Neste estado de saúde foi considerado o uso do procedimento 03.04.06.012-7 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN GRAU INTERMEDIÁRIO OU ALTO - 3ª LINHA.

Para os dois estados de saúde ainda foram considerados custos de acompanhamento, sendo estes relacionados com consulta médica, exames de imagem e laboratoriais e outros. O racional seguiu as recomendações atuais do PCDT que está vigente e recursos consumidos por meio de consulta no DATASUS.

No APÊNDICE 7 estão sumarizados os preços e custos por ciclo (mensal) para os estados de saúde livre de progressão e pós-progressão.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas até maio de 2025. Conversões não foram realizadas.

Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza e validação

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os parâmetros foram variados considerando distribuições beta (para valores variando entre 0 e 1) e gama (para valores variando entre 1 e infinito). Além disso, decomposição de Cholesky foi utilizada para variação dos parâmetros das curvas. Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão.

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada, na qual foram variados os parâmetros (taxa de desconto, valores de utilidade, número de ciclos de rituximabe e custos) adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças na RCEI final (gráfico de tornado).

Para ambas as análises, as variáveis, assim como valores mínimos e máximos, foram apresentadas ao longo do texto. Destaca-se que nos custos obtidos por meio da tabela SIGTAP aplicou-se o fator de correção de 2,8x para os valores máximos (Apêndice 9).

Não foram realizadas análises de heterogeneidade, considerando subgrupos ou populações prioritárias devido à falta de evidência para possíveis subpopulações.

Uma validação externa foi realizada, pela busca na literatura de estudos de custo-efetividade avaliando a tecnologia em questão para a indicação proposta; porém nenhum estudo foi identificado para a mesma indicação ou critérios de inclusão deste relatório.

Resultados

Os resultados do caso-base da comparação entre rituximabe + quimioterapia versus quimioterapia estão apresentados a seguir. Observou-se que o braço com rituximabe apresentou uma maior efetividade incremental, em termos de AVAQ e AV, porém esteve associado a um maior custo incremental, o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R\$ 4 mil e R\$ 5 mil por unidade de desfecho ganho, respectivamente.

Tabela 2. Análise de custo-efetividade (caso-base).

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
Quimioterapia	R\$ 33.090,15	2,29	4,22
Rituximabe + quimioterapia	R\$ 39.011,34	3,82	5,46
Incremental	R\$ 5.921,19	1,53	1,23
RCEI		R\$ 3.860,29	R\$ 4.804,71

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Nas análises de sensibilidade univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram o custo do transplante e acompanhamento pós progressão, conforme apresentado na figura abaixo. Destaca-se que tais resultados ainda se mantiveram abaixo do limiar de custo-efetividade (discutido na sequência).

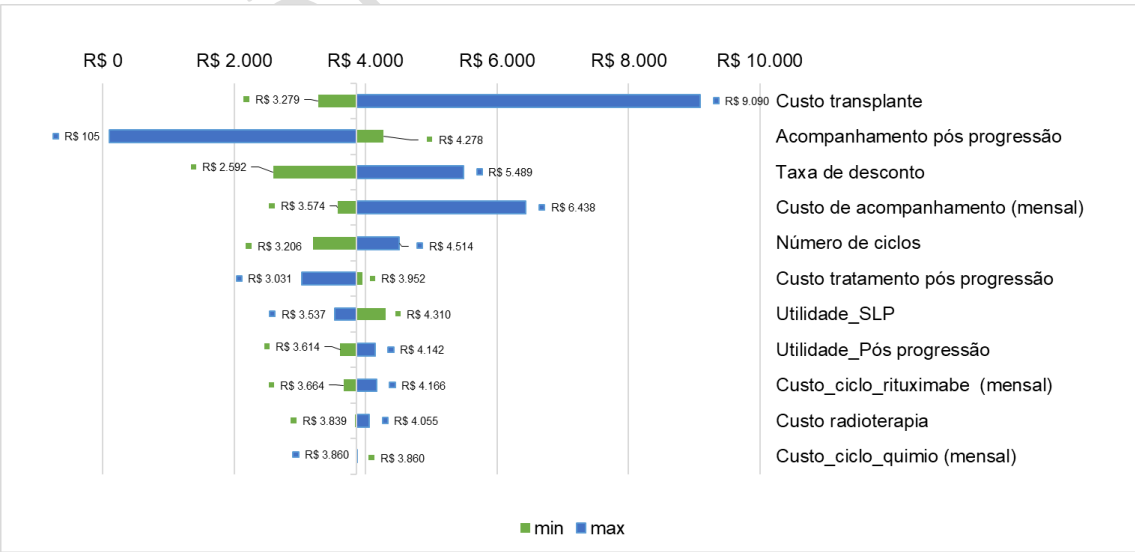


Figura 14. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).

Fonte: elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas corroboram com o das análises principais (APÊNDICE 8), onde em 100% das iterações observou-se uma RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade (valor de referência de 40 mil reais por AVAQ ganho) recomendado pela Conitec (Recomendações finais após avaliação da consulta pública nº 41/2022 e audiência pública nº 02/2022).

Os resultados da análise considerando o preço ponderado do rituximabe obtido por pregão e PDP está apresentado no Apêndice 10.

7.2. Análise de impacto orçamentário

7.2.1 Pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha.

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Os desenhos dos estudos seguiram as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (44).

População

No cenário atual foi considerado o uso dos melhores cuidados em saúde (braço observação). O cenário alternativo englobou a possibilidade de incorporação do rituximabe.

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida combinada à epidemiológica. Inicialmente, com base nos dados do DATASUS (SIA-AQ, filtro por CID C83.3) obteve-se o número de pacientes e que realizaram o procedimento 03.04.06.013-5 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN DE GRAU DE MALIGNIDADE INTERMEDIÁRIO OU ALTO - 1ª LINHA, e 03.04.06.022-4 - Quimioterapia de linfoma difuso de grandes células B – 1ª linha, entre os anos de 2021 e 2023. Na sequência, por meio de análise de tendência linear, estimou-se o número de pacientes para os anos subsequentes. Além disso, estimou-se que 66% (min 49%; max 84%) desses pacientes alcançariam resposta completa ou parcial com o tratamento de primeira linha (20,26,27), sendo esta a população elegível. O número de pacientes elegíveis a cada ano está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 3. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
0304060135 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN DE GRAU DE MALIGNIDADE INTERMEDIÁRIO OU ALTO - 1ª LINHA e 03.04.06.022-4 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B – 1ª LINHA*	4.082	4.054	4.026	3.998	3.970
Pacientes com Resposta Completa ou resposta parcial (i.e. elegíveis ao tratamento de manutenção – população elegível)	2.705	2.686	2.668	2.649	2.631

Fonte: elaboração própria. Nota:*Número de pacientes em 2021, 2022 e 2023 de respectivamente de 4.335, 4.050 e 4.279.

Market share

O *market share* foi estabelecido com base na opinião de especialista. Para a análise de pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha, no cenário de referência, considera-se que todos os pacientes elegíveis estão no grupo observação.

Quadro 14. *Market share* do cenário referência.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Observação	100%	100%	100%	100%	100%
Rituximabe	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Motivado pela discussão dos membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, a taxa de difusão para os cenários alternativo 1 e 2 foi ajustado, após a apreciação inicial. Desta forma, os cenários apresentados consideram um *market share* mais agressivo, conforme solicitação do Comitê. Para os cenários alternativos 1a (considerando todos os custos diretos e benefícios) e 2a (considerando apenas os custos das tecnologias), foi estimada uma taxa de difusão para o rituximabe, iniciando em 60%, tendo um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 100% dos pacientes no quinto, conforme demonstrado no **Quadro 15**. Os resultados das análises considerando o preço ponderado do rituximabe obtido por pregão e PDP estão apresentados no Apêndice 10.

Quadro 15. *Market share* dos cenários alternativos 1a e 2a (análise principal).

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Observação	40%	30%	20%	10%	0%
Rituximabe	60%	70%	80%	90%	100%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Para todas as análises, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (45).

Custos

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos estimados na análise de custo-efetividade para cada braço ao longo de 5 anos (também considerando a possibilidade e óbito; APÊNDICE 7).

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- Devido à ausência de dados nacionais, a proporção de pacientes que obtiveram resposta parcial ou completa foi estimada a partir da literatura internacional.
- Para o grupo observação, não foram considerados os custos de tratamentos ativos antes de uma progressão.
- O *market share* foi estimado a partir de opinião de especialista, sendo elaborado dois cenários (conservador e agressivo).

Análises de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro se deu de acordo com os valores apresentados no **Quadro 16**.

Quadro 16. Parâmetros variados e variação realizada na análise determinística univariada.

Parâmetro	Valor determinístico	Mínimo	Máximo	Referência
PSA - AIO pop (% da população identificada por demanda aferida)	1,00	0,80	1,20	Suposição
% de Pacientes com CR ou PR	0,663	0,49	0,84	PTC
Custo_ciclo_dose_rituximabe (mensal)	R\$ 1.007,26	R\$ 906,53	R\$ 1.164,04	BPS (caso base e valor min: menor valor – 10%, valor max = média ponderada BPS),
Quantidade de doses rituximabe (total)	12,00	8,00	16,00	DATASUS
Custo tratamento pós progressão	R\$ 1.447,70	R\$ 1.447,70	R\$ 4.053,56	
Acompanhamento pós progressão	R\$ 184,05	R\$ 184,05	R\$ 515,34	
Custo de acompanhamento (mensal)	R\$ 148,51	R\$ 118,81	R\$ 415,84	
Custo radioterapia	R\$ 3.159,00	R\$ 3.159,00	R\$ 8.845,20	

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AIO: Análise de Impacto Orçamentário; CR: resposta completa; PSA: análise de sensibilidade probabilística; PR: resposta parcial.

Adicionalmente, foram realizadas análises de cenário considerando variação de *market share* abrangendo taxas de difusão mais agressivas, como demonstrado a seguir:

Quadro 17. *Market share* dos cenários alternativos 1b e 2b.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Observação	0%	0%	0%	0%	0%
Rituximabe	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, outras duas análises de cenários (cenário alternativo 3a e 3b) foram realizadas onde ponderou-se com o preço do rituximabe obtido por meio da PDP (conforme explanado no capítulo 7.1). O cenário 3a seguiu o racional e taxas de difusão da análise do cenário alternativo 1a (considerando todos os custos diretos e benefícios); enquanto o cenário 3b seguiu racional similar ao do cenário 2a (considerando apenas os custos das tecnologias).

Resultados

Para o cenário alternativo 1a (considerando todos os custos diretos e benefícios), observa-se que uma possível incorporação de rituximabe no SUS geraria um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo de R\$ 126 milhões em cinco anos. Os valores detalhados estão apresentados a seguir.

Tabela 4. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 1a.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos – R\$)
Cenário de referência	6.402.636	12.805.259	19.087.093	25.264.626	31.347.386	94.907.000
Cenário alternativo 1	26.372.074	35.621.420	44.596.827	53.349.652	61.901.076	221.841.048
IO incremental	19.969.438	22.816.161	25.509.733	28.085.026	30.553.691	126.934.048

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

Na análise de sensibilidade determinística e univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram o custo do rituximabe, proporção de pacientes com resposta completa ou parcial, e a quantidade de doses de rituximabe, conforme apresentado na figura abaixo.

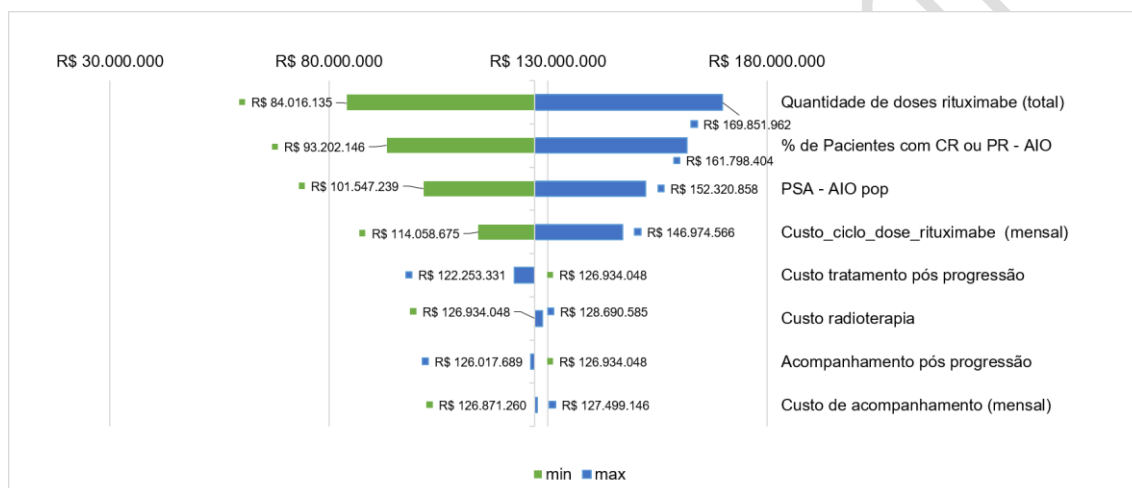


Figura 15. Análise de sensibilidade univariada (impacto orçamentário acumulado em cinco anos).

Fonte: elaboração própria.

O resultado do cenário alternativo 1b, isto é, considerando um *market share* mais agressivo, está apresentado a seguir.

Tabela 5. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 1b.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos – R\$)
Cenário de referência	6.402.636	12.805.259	19.087.093	25.264.626	31.347.386	94.907.000
Cenário alternativo 1	39.685.033	45.323.174	50.750.123	56.054.831	61.268.491	253.081.651
IO incremental	33.282.397	32.517.915	31.663.030	30.790.204	29.921.105	158.174.651

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

Custo de desembolso

Para o cenário alternativo 2a (considerando apenas o custo do rituximabe), observa-se que uma possível incorporação de rituximabe no SUS geraria um incremento de R\$ 128 milhões em cinco anos. Os valores detalhados estão apresentados a seguir.

Tabela 6. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 2a.

	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
Total cenário de referência	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Total de pacientes estimados	2.705	2.686	2.668	2.649	2.631	-
Cenário alternativo 2a						
Custo da observação	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	-
Taxa de difusão	40%	30%	20%	10%	0%	-
Indivíduos em uso do rituximabe	1.082	806	534	265	0	-
Total comparador	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0
Custo do rituximabe	R\$ 12.087	R\$ 12.087	R\$ 12.087	R\$ 12.087	R\$ 12.087	-
Taxa de difusão	60%	70%	80%	90%	100%	-
Indivíduos em uso	1.623	1.880	2.134	2.384	2.631	-
Total alternativa	R\$ 19.615.778	R\$ 22.728.110	R\$ 25.795.595	R\$ 28.818.233	R\$ 31.796.023	R\$ 128.753.739
Total cenário alternativo 2a (comparador + alternativa)	R\$ 19.615.778	R\$ 22.728.110	R\$ 25.795.595	R\$ 28.818.233	R\$ 31.796.023	R\$ 128.753.739
IO incremental (alternativo 2a - referência)	R\$ 19.615.778	R\$ 22.728.110	R\$ 25.795.595	R\$ 28.818.233	R\$ 31.796.023	R\$ 128.753.739

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

O resultado do cenário alternativo 2b, isto é, considerando um *market share* mais agressivo, está apresentado a seguir.

Tabela 7. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 2b.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos – R\$)
Cenário de referência	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	-
Cenário alternativo 1	R\$ 32.692.964	R\$ 32.468.729	R\$ 32.244.494	R\$ 32.020.258	R\$ 31.796.023	R\$ 161.222.468
IO incremental	R\$ 32.692.964	R\$ 32.468.729	R\$ 32.244.494	R\$ 32.020.258	R\$ 31.796.023	R\$ 161.222.468

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

Os resultados das análises considerando o preço ponderado do rituximabe obtido por pregão e PDP estão apresentados no Apêndice 10.

7.2.2 Pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente).

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Os desenhos dos estudos seguiram as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (44).

População

No cenário atual foi considerado o uso de quimioterapia preconizada no PCDT do Ministério da Saúde (03.04.06.011-9 - Quimioterapia de linfoma não Hodgkin grau intermediário ou alto - 2ª linha ou 3ª linha 03.04.06.012-7). O cenário alternativo englobou a possibilidade de incorporação do rituximabe em associação com a quimioterapia.

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida. Com base nos dados do DATASUS obteve-se o número de pacientes e que realizaram os procedimentos 03.04.06.011-9 e 03.04.06.012-7 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN GRAU INTERMEDIÁRIO OU ALTO – 2ª e 3ª LINHA, entre os anos de 2021 e 2023. Na sequência, por meio de análise de tendência linear, estimou-se o número de pacientes para os anos subsequentes, sendo esta a população elegível. O número de pacientes elegíveis a cada ano está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 8. Estimativa da população elegível.

Estimativa da população elegível	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
03.04.06.011-9 e 03.04.06.012-7 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN GRAU INTERMEDIÁRIO OU ALTO – 2ª e 3ª LINHA	735	748	760	773	785

Fonte: elaboração própria.

Market share

O *market share* foi estabelecido com base na opinião de especialista. Para a análise de pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de resgate, no cenário de referência, considera-se que todos os pacientes elegíveis estão no grupo quimioterapia.

Quadro 18. Market share do cenário referência.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Rituximabe	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Assim, como na indicação anterior, conforme solicitação do Comitê de Medicamentos da Conitec, uma taxa de difusão mais agressiva foi adotada. Para os cenários alternativos 1 (considerando todos os custos diretos e benefícios) e 2 (considerando apenas os custos das tecnologias), foi estimada uma taxa de difusão para o rituximabe, iniciando em 60%, tendo um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 100% dos pacientes no quinto, conforme demonstrado no **Quadro 19**.

Quadro 19. *Market share* dos cenários alternativos 1a e 2a (análise principal).

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	40%	30%	20%	10%	0%
Rituximabe	60%	70%	80%	90%	100%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Para todas as análises, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (45).

Custos

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos estimados na análise de custo-efetividade para cada braço ao longo de 5 anos (também considerando a possibilidade e óbito; APÊNDICE 7).

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- O *market share* foi estimado a partir de opinião de especialista, sendo elaborado dois cenários (conservador e agressivo).

Análises de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro se deu de acordo com os valores apresentados no Quadro 16.

Quadro 20. Parâmetros variados e variação realizada na análise determinística univariada.

Parâmetro	Valor determinístico	Mínimo	Máximo	Referência
PSA - AIO pop (% da população identificada por demanda aferida)	1,00	0,80	1,20	Suposição
Custo_ciclo_dose_rituximabe (mensal)	R\$ 1.007,26	R\$ 906,53	R\$ 1.164,04	BPS (caso base e valor min: menor valor – 10%, valor max = média ponderada BPS),
Custo_ciclo_quimio (mensal)	R\$ 1.447,70	R\$ 1.158,16	R\$ 1.737,24	DATASUS
Custo transplante	R\$ 26.319,35	R\$ 21.055,48	R\$ 73.694,19	
Custo tratamento pós progressão	R\$ 1.447,70	R\$ 1.158,16	R\$ 4.053,56	
Acompanhamento pós progressão	R\$ 184,05	R\$ 147,24	R\$ 515,34	
Custo de acompanhamento (mensal)	R\$ 148,51	R\$ 118,81	R\$ 415,84	
Custo radioterapia	R\$ 3.159,00	R\$ 2.527,20	R\$ 8.845,20	
Número de ciclos	3,00	2,00	4,00	

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AIO: Análise de Impacto Orçamentário; CR: resposta completa; PSA: análise de sensibilidade probabilística; PR: resposta parcial.

Adicionalmente, foram realizadas análises de cenário considerando variação de *market share* abrangendo taxas de difusão mais agressivas, como demonstrado a seguir:

Quadro 21. *Market share* dos cenários alternativos 1b e 2b.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	0%	0%	0%	0%	0%
Rituximabe	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, outras duas análises de cenários (cenário alternativo 3a e 3b) foram realizadas onde ponderou-se com o preço do rituximabe obtido por meio da PDP (conforme explanado no capítulo 7.1). O cenário 3a seguiu o racional e taxas de difusão da análise do cenário

alternativo 1a (considerando todos os custos diretos e benefícios); enquanto o cenário 3b seguiu racional similar ao do cenário 2a (considerando apenas os custos das tecnologias).

Resultados

Para o cenário alternativo 1a (considerando todos os custos diretos e benefícios), observa-se que uma possível incorporação de rituximabe no SUS geraria um incremento de custo de R\$ 18 milhões em cinco anos. Os valores detalhados estão apresentados a seguir.

Tabela 9. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 1a.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos – R\$)
Cenário de referência	15.640.991	17.602.453	19.184.970	20.575.516	21.842.844	94.846.774
Cenário alternativo 1	18.484.752	20.822.162	22.834.864	24.683.635	26.430.192	113.255.606
IO incremental	2.843.762	3.219.710	3.649.894	4.108.119	4.587.348	18.408.832

Fonte: elaboração própria. Legenda: IO: Impacto Orçamentário.

Na análise de sensibilidade determinística e univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram o custo do transplante e o número de pacientes elegíveis, conforme apresentado na figura abaixo.

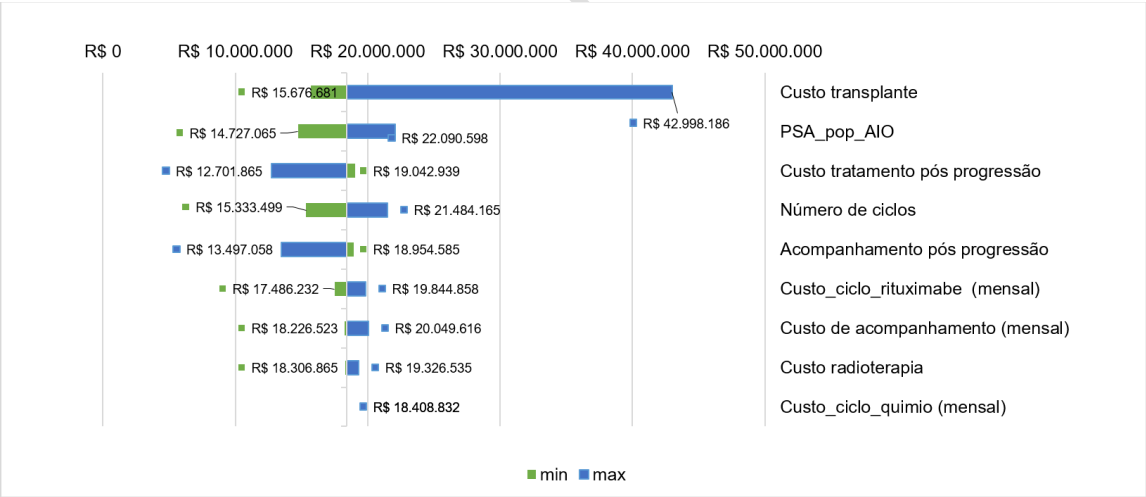


Figura 16. Análise de sensibilidade univariada (impacto orçamentário acumulado em cinco anos).
Fonte: elaboração própria.

O resultado do cenário alternativo 1b, isto é, considerando um *market share* mais agressivo, está apresentado a seguir.

Tabela 10. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise de cenário 1b)

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos – R\$)
Cenário de referência	15.640.991	17.602.453	19.184.970	20.575.516	21.842.844	94.846.774
Cenário alternativo 1	20.380.594	22.165.270	23.678.159	25.045.127	26.315.801	117.584.951
IO incremental	4.739.603	4.562.818	4.493.189	4.469.610	4.472.957	22.738.176

Fonte: elaboração própria. Legenda: IO: Impacto Orçamentário.

Custo de desembolso

Para o cenário alternativo 2a (considerando apenas os custos das tecnologias), observa-se que uma possível incorporação de rituximabe no SUS geraria um incremento de custo de R\$ 5,7 milhões em cinco anos. Os valores detalhados estão apresentados a seguir.

Tabela 11. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 2a.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
Total cenário de referência	R\$ 3.192.902	R\$ 3.247.191	R\$ 3.301.480	R\$ 3.355.769	R\$ 3.410.057	R\$ 16.507.399
Total de pacientes estimados	735	748	760	773	785	-
Cenário alternativo 2a						
Custo da quimioterapia	R\$ 4.343	R\$ 4.343	R\$ 4.343	R\$ 4.343	R\$ 4.343	-
Taxa de difusão	40%	30%	20%	10%	0%	-
Indivíduos em uso	294	224	152	77	0	-
Total comparador	R\$ 1.277.160,94	R\$ 974.157,33	R\$ 660.295,97	R\$ 335.576,86	R\$ 0,00	R\$ 3.247.191
Custo do rituximabe	R\$ 7.365	R\$ 7.365	R\$ 7.365	R\$ 7.365	R\$ 7.365	-
Taxa de difusão	60%	70%	80%	90%	100%	-
Indivíduos em uso	441	523	608	695	785	-
Total alternativa	R\$ 3.248.649	R\$ 3.854.533	R\$ 4.478.829	R\$ 5.121.538	R\$ 5.782.658	R\$ 22.486.206
Total cenário alternativo 2a (comparador + alternativa)	R\$ 4.525.810	R\$ 4.828.690	R\$ 5.139.125	R\$ 5.457.114	R\$ 5.782.658	R\$ 25.733.397
IO incremental (alternativo 2a - referência)	R\$ 1.332.907	R\$ 1.581.499	R\$ 1.837.645	R\$ 2.101.346	R\$ 2.372.601	R\$ 9.225.998

Fonte: elaboração própria. Legenda: IO: Impacto Orçamentário.

O resultado do cenário alternativo 2b, isto é, considerando um *market share* mais agressivo, está apresentado a seguir.

Tabela 12. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2b.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos – R\$)
Cenário de referência	3.192.902	3.247.191	3.301.480	3.355.769	3.410.057	16.507.399
Cenário alternativo 1	5.414.414	5.506.475	5.598.536	5.690.597	5.782.658	27.992.681
IO incremental	2.221.512	2.259.284	2.297.056	2.334.829	2.372.601	11.485.282

Fonte: elaboração própria. Legenda: IO: Impacto Orçamentário.

Os resultados das análises considerando o preço ponderado do rituximabe obtido por pregão e PDP estão apresentados no Apêndice 10.

8. ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos atores consultados na reunião de escopo para atualização da PCDT de LDGCB, para compor a pergunta norteadora deste relatório. No entanto, não foram identificadas barreiras para aceitabilidade do rituximabe no SUS pelas partes interessadas, uma vez que o medicamento já é utilizado no SUS para outras indicações. Portanto, o potencial benefício de sobrevida e o perfil de segurança aceitável favorecem a aceitabilidade do rituximabe.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A maior questão referente à implementação diz respeito à necessidade dos pacientes de receber a assistência em serviço de saúde habilitado como CACON, UNACON, UNACON com serviço de hematologia, UNACON com serviço de radioterapia ou Serviço de Oncologia Clínica de Complexo Hospitalar. Entretanto, rituximabe está disponível no SUS para outras indicações, de forma que a implementação desta tecnologia no contexto do LDGCB não deve enfrentar barreiras logísticas. Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica mostraram que o rituximabe é uma alternativa custo-efetiva ao considerar o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec.

10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

Foram realizadas buscas nas seguintes agências internacionais de ATS: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra), CDA-AMC (*Canada's Drug Agency* - Canadá), SMC (*Scottish Medicines Consortium* - Escócia), PBS (*Pharmaceutical Benefits Benefits Scheme* - Austrália), INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – Portugal), CENETEC (*Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* – México) e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* - Argentina). A

pesquisa foi realizada em 28/11/2024 utilizando as palavras ‘rituximab’ e ‘Diffuse large B-cell lymphoma’ ou ‘DLBCL’. Os resultados encontrados, estão descritos no **Quadro 22**.

Quadro 22. Recomendações de agências internacionais de ATS.

NICE	Recomenda fornecer a terapia de resgate com imunoquimioterapia para pessoas com LDGCB recidivado ou refratário que estejam aptas o suficiente para tolerar terapia intensiva (sugere o uso de R-GDP) (46).
CDA-AMC	Nenhum registro identificado.
SMC	O uso de rituximabe é recomendado para uso restrito no NHS Scotland para o tratamento de pacientes com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B CD20 positivo (47).
PBS	Nenhum registro identificado.
INFARMED	Nenhum registro identificado.
CENETEC	Nenhum registro identificado.
ANMAT	Nenhum registro identificado.

Fonte: extraído de NICE, CDA-AMC, SMC, PBS, CONETEC e ANMAT

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção ou resgate de pacientes com linfoma difuso de grandes células B. A busca foi realizada em 20 de março de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) ClinicalTrials.gov: *Diffuse Large B-cell Lymphoma | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021* (1)
- (2) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Diffuse large B-cell lymphoma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))* (2)

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (3, 4, 5).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (6), CDA (*Canada's Drug Agency*) (7) e BRISA da Redetsa (8).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, identificaram-se 11 tecnologias para compor o esquema terapêutico de manutenção ou de resgate de pacientes com linfoma difuso de grandes células B (**Quadro 23**).

Quadro 23 - Medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção ou resgate de pacientes com linfoma difuso de grandes células B.

Substância ativa	Aprovação para a população em análise	Estudos de Eficácia	Recomendação de agência de ATS	Via de administração	Mecanismo de ação
axicabtageno ciloleucel (Yescarta®)	Anvisa (2022) FDA (2017) EMA (2018)	Fase 3 ^a (9); Fase 4 ^a (10)	CDA: 2023 (11) NICE: 2023 (12) INESSS: 2019 (13)	IV	Terapia celular – CAR-T modulador do antígeno CD19 do linfócito B
tisagenlecleucel (Kymriah®)	Anvisa (2022) FDA (2018) EMA (2018)	Fase 3 ^b (14); Fase 3 ^a (15) – centro de pesquisa no Brasil	CDA: 2019 (16) NICE: avaliação interrompida em 2023 (17); INESSS (2019) (18)	IV	Terapia celular – CAR-T modulador do antígeno CD19 do linfócito B
lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®)	FDA (2021) EMA (2022)	Fase 1 ^a (19)	CDA: 2024 (20) NICE: 2025 (21)	IV	Terapia celular – CAR-T modulador do antígeno CD19 do linfócito B
tafasitamabe (Minjovi®)	Anvisa (2023) FDA (2020) EMA (2021)	Fase 3 ^c (22); Fase 3 ^b (23); Fase 2 e 3 ^a (24)	CDA: em avaliação (25) NICE: não recomendado em 2023 (26)	IV	Modulador do antígeno CD19 de linfócitos B
epcoritamabe (Epkinly® ou Tepkinly®)	Anvisa (2023) FDA (2023) EMA (2023)	Fase 3 ^c (27); Fase 3 ^c (28); Fase 3 ^c (29) – centro de pesquisa no Brasil Fase 2 ^c (30)	CDA: 2024 (31) NICE: 2024 (32)	IV	Modulador do antígeno CD20 de linfócitos B e modulador de CD3
loncastuximabe tesirina (Zynlonta®)	Anvisa (2025) EMA (2022) FDA (2021)	Fase 1 e 2 ^c (33)	NICE: 2024 (34)	IV	Modulador do antígeno CD19 do linfócito B
glofitamabe (Columvi®)	Anvisa (em análise) FDA (2023) EMA (2023)	Fase 3 ^c (35) Fase 2 ^d (36)	CDA: 2025 (37) NICE: 2023 (38)	IV	Modulador do antígeno CD20 de linfócitos B e modulador de CD3
odronextamab (Ordspano®)	EMA (2024)	Fase 2 ^b (39)	-	IV	Modulador do antígeno CD20 de linfócitos B e modulador de CD3
rondecabtagene autoleucel	-	Fase 3 ^b (40)	-	IV	Terapia celular – CAR-T modulador do antígeno CD19 e CD20 do linfócito B
purinostat	-	Fase 3 ^b (41)	-	IV	Inibidor da histona desacetilase 1 e 2
ranicabtagene autoleucel	-	Fase 1 ^e (42)	-	IV	Terapia celular – CAR-T modulador do antígeno CD19 do linfócito B

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em junho de 2026.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; INESSS – Institut National D'Excellence en Santé et en Services Sociaux; IV – intravenosa

^a Completo

^b Recrutando

^c Ativo não recrutando

^d Não recrutando ainda

^e status desconhecido

Os medicamentos axicabtageno ciloleucel, tisagenlecleucel e lisocabtagene maraleucel são terapias celulares recomendadas pelo CDA com reembolso condicionado a critérios clínicos e condições específicas; e redução de preço (11,16,20). No NICE, a recomendação do axicabtageno ciloleucel está condicionada ao acordo de acesso gerenciado (12). Para o tisagenlecleucel a

avaliação pelo NICE foi interrompida em 2023 devido à não apresentação de documentação completa com as evidências solicitadas (17). E o lisocabtagene maraleucel foi recomendado pelo NICE condicionado a um acordo comercial (21).

O medicamento tafasitamabe está indicado, em combinação com lenalidomida (Revlimid®), seguido de monoterapia, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, segundo as três agências regulatórias consultadas. Além dos ensaios clínicos com associação do tafasitamabe à lenalidomida (22, 23), identificou-se também um ensaio clínico em associação com a bendamustina, de fases 2 e 3, concluído em 2024 (25). O medicamento não foi recomendado pelo NICE em 2023, devido incertezas econômicas e clínicas (26).

O medicamento epcoritamabe está indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivo ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica. Foram identificados ensaios clínicos em monoterapia (27,28) e em combinação com lenalidomida (29). A tecnologia é recomendada pelo CDA desde 2024, com reembolso por tempo limitado e condicionado a uma reavaliação com base em evidências adicionais (31). O NICE recomendou o epcoritamabe com condições específicas e mediante acordo comercial com a empresa (32).

O medicamento loncastuximabe tesirina foi registrado na Anvisa em 2025 por meio de procedimento especial, devendo submeter à Anvisa dados complementares e provas adicionais após a concessão do registro. A recomendação do NICE está condicionada a um acordo comercial (34).

O medicamento glofitamabe é recomendado pelo NICE e pela CDA, com reembolso condicionado a critérios clínicos e a condições específicas, bem como à redução de preço ou a acordos comerciais (37). Na Anvisa, consta como pendente a conclusão da análise de registro até 17/06/2026 (43). O registro na FDA teve aprovação acelerada, e sua aprovação contínua está condicionada à verificação de benefícios clínicos em estudos confirmatórios adicionais (44). Foram identificados dois ensaios clínicos, um em monoterapia (35) e outro com o glofitamabe associado a axicabtagene ciloleucel e relmacabtagene autoleucel (relma-cel) (36).

O odronextamab recebeu designação de medicamento órfão pelo FDA em 2017 e foi registrado na EMA com autorização condicional, a partir de 2024 (45). O ensaio clínico identificado para a condição define o uso do odronextamab antes e após a terapia celular de CAR-T em pacientes com linfoma difuso de grandes células B (39).

O medicamento rondecabtagene autoleucel obteve designação de órfão pelo FDA em 2026 para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (46).

O medicamento ranicabtagene autoleucel foi registrado na China em 2025 (47).

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação aos estudos que avaliaram o uso de rituximabe como terapia de manutenção, observou-se para o desfecho SLE uma maior eficácia no tratamento daqueles que receberam rituximabe na comparação com o grupo de observação (HR 0,75 [IC95% 0,62-0,92]). Todavia, na metanálise avaliando o desfecho proporção de pacientes que apresentaram eventos, recaída ou óbito durante o tempo de acompanhamento, que contemplou seis estudos primários, ainda que a direção do resultado central indique uma redução no risco de evento de 11%, tal resultado não foi estatisticamente significativo ao considerar o intervalo de confiança (RR 0,89 [IC95% 0,78-1,02]).

Para os desfechos SG e proporção de pacientes que foram a óbito durante o tempo de acompanhamento do estudo não foi observado diferença estatisticamente significativa entre aqueles tratados com rituximabe na comparação com aqueles que estiveram em observação.

As revisões sistemáticas identificadas, que avaliaram o uso de rituximabe como terapia de manutenção também indicaram resultados sem diferença significativa para o desfecho de SG (Zhou, 2017 (48): HR 0,90 [IC95% 0,70-1,16]; Ren, 2015 (49): descreveu tal resultado apenas de maneira qualitativa; Rozental, 2019 (19): OR 0,91 [IC95% 0,78-1,07]).

O estudo de Ren, 2015 (49) ainda realizou metanálise para o desfecho SLE e também indicou uma maior eficácia para o tratamento com rituximabe (HR 0,80 [IC95% 0,65-0,98]). No entanto, os autores citam que devido aos poucos estudos e a baixa qualidade das evidências de resultados, mais estudos de alta qualidade ainda seriam necessários.

Desse modo, entende-se que alguns dos resultados indicam que o uso do rituximabe como terapia de manutenção pode resultar em um ligeiro aumento de SLE do paciente com LDGCB, mas não de SG.

Em relação aos estudos que avaliaram o uso de rituximabe como terapia de resgate, observou-se para o desfecho SLE ou SLP uma maior eficácia para o tratamento com rituximabe em relação ao tratamento sem rituximabe (HR 0,54 = [IC95% 0,32-0,90]). Resultado na mesma direção foi observado na metanálise avaliando o desfecho proporção de pacientes que apresentaram eventos, progressão ou óbito durante o tempo de acompanhamento, com uma redução média de risco de evento/progressão de 19% entre aqueles que receberam rituximabe (RR 0,81 [IC95% 0,66-0,98]).

Diferente da terapia de manutenção, observou-se para o desfecho de SG uma maior eficácia para o tratamento com rituximabe na comparação com aqueles que não receberam rituximabe (HR 0,63 [IC95% 0,41-0,98]). Já na metanálise avaliando o desfecho proporção de pacientes que foram a óbito durante o tempo de acompanhamento, ainda que a direção do resultado central indicasse uma redução no risco médio de morte de 14%, tal resultado não foi estatisticamente significativo ao considerar o intervalo de confiança (RR 0,86 [IC95% 0,71-1,04]).

As revisões sistemáticas incluídas e que também avaliaram por meio de metanálises o uso de rituximabe como terapia de resgate indicaram uma maior SG na comparação com o tratamento sem rituximabe. O estudo de Ren, 2015 (49) reportou um HR de 0,72 (IC95% 0,55-0,94) e de 0,61 (0,52-0,72), respectivamente para os desfechos de SG e SLP. Além disso, os resultados do estudo de Gong, 2023 (18) com regimes quimioterápicos de resgate indicaram que

o regime R-GPD (rituximabe- gencitabina, dexametasona e cisplatina) aumentaram a SG e SLP na comparação com outros regimes, e poderia ser utilizado como regime preferencial. Entretanto, algumas revisões não realizaram metanálises e reforçaram a necessidade de novos estudos comparativos e de alta qualidade para maiores conclusões.

Desse modo, entende-se que alguns dos resultados indicam que o uso do rituximabe como terapia de resgate pode resultar em um ligeiro aumento de sobrevida do paciente com LDGCB.

Ressalta-se por fim que a maioria dos desfechos primários apresentaram a confiança na evidência classificada como “baixa” ou “muito baixa” para as populações avaliadas (uso do rituximabe como terapia de manutenção e de resgate).

Para a condição clínica em questão do presente relatório, isto é, o LDGCB, no relatório nº 269 (2018), avaliou-se o uso de rituximabe (subcutâneo - SC) para o tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo em combinação à quimioterapia. Os membros da Conitec presentes na reunião do dia 09/03/2017 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do rituximabe SC para o tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo. As razões da não incorporação foram a expiração da patente do rituximabe IV, além da existência de PDP para produção do rituximabe IV pelo SUS. Dessa forma, os preços do rituximabe IV seriam reduzidos.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ ganho para ambas as populações avaliadas, de modo que o rituximabe foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, um impacto em média de 25 e 3,6 milhões de reais por ano poderia ser gerado, respectivamente para as indicações de uso em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha e pacientes refratários ou recidivantes ao tratamento de primeira linha.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 40/2026 esteve aberta durante o período de 14 a 23 de abril de 2026 e recebeu 1 inscrição, mas a inscrita não atendeu às especificidades, sendo a representante definida por meio de busca ativa.

A representante convive com linfoma difuso de grandes células B desde 2011. Segundo relatou, o seu diagnóstico foi levantado em 2011 após um problema dentário, quando apareceram múltiplos gânglios (ínguas) em seu pescoço. Após passar por dois médicos diferentes e uma cirurgia de retirada de alguns dos linfonodos, foi encaminhada para quimioterapia. Após 4 anos de remissão, em 2017, enfrentou o retorno do câncer quando ela precisou passar por um transplante autólogo (sendo a própria doadora). Após o transplante, relatou que teve um outro período de remissão, mas em 2020 o câncer voltou. Com o uso da tecnologia, por meio de uma decisão médica durante a pandemia que a levou a realizar um transplante alogênico (com medula de um doador) associado ao uso do rituximabe, alcançou um sucesso clínico. A paciente pontuou que o medicamento e a terapia trouxeram o controle da doença. Atualmente, faz uso apenas de remédio para pressão, estando em remissão total da doença. A paciente concluiu sua fala dizendo

que o tratamento "foi muito bom", que hoje tem uma vida completamente normal, se alimenta muito bem, não tem nenhum tipo de sintoma da doença e se considera muito feliz por estar viva e bem após o último transplante.

O vídeo da 153ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Este texto foi produzido com auxílio de Inteligência Artificial mediante supervisão humana, de acordo com as diretrizes e boas práticas estipuladas pela Secretaria de Governo Digital (SGD/MGI) e pelo SERPRO (Serviço Federal de Processamento de Dados) na Cartilha IA Generativa no Serviço Público.

14. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL

Dois médicos especialistas participaram da reunião do Comitê de Medicamentos da Conitec. Os médicos explicaram que o tratamento de manutenção com rituximabe após a primeira linha nunca se incorporou à prática clínica do cuidado do linfoma difuso de células B, que se caracteriza por ser uma doença agressiva, para a qual os tratamentos têm invariavelmente objetivo curativo e não de manutenção, que, ao contrário, são utilizados nos linfomas indolentes. Os especialistas explicaram que nunca houve respaldo na literatura médica para a utilização de rituximabe como tratamento de manutenção em LDGCB e que se definirá na reunião de escopo de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de LDGCB que somente a indicação de resgate deveria ser avaliada pela Conitec.

O grupo elaborador do relatório e responsável pela condução dos processos de estruturação do PCDT de LDGCB explicou, em relação à avaliação conduzida no relatório para a indicação de manutenção, que na literatura médica há diferentes termos utilizados para designar os tratamentos de segunda linha com rituximabe, incluindo manutenção e resgate e, no intuito de afastar equívocos e a adoção de condutas incorretas, decidiu apresentar para a Conitec ambas as indicações.

Já exclusivamente sobre o tratamento de resgate, os especialistas esclareceram que a principal função é a preparação dos pacientes para o tratamento de consolidação com transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo, que é potencialmente curativo e sem o qual há, na maioria dos casos, evolução rápida para óbito.

Nesse contexto, os membros do Comitê de Medicamentos questionaram a importância relativa dos desfechos clínicos apresentados no relatório de recomendação por se tratar na verdade de uma sequência de tratamentos (resgate com rituximabe seguido por transplante), assim como a pouca magnitude das medidas de efeitos absolutos do rituximabe nos desfechos de sobrevida e a baixa certeza de evidência associada aos desfechos clínicos avaliados. A esse respeito, os especialistas médicos esclareceram que, no contexto do rituximabe como ponte para transplante, um desfecho fundamental seria a taxa de resposta, que, de fato, identificaria, juntamente com outros critérios, os pacientes elegíveis a receber o transplante.

Dessa forma, para subsidiar a recomendação preliminar, o Comitê de Medicamentos considerou a importância estratégica do desfecho de taxa de resposta para identificação de elegíveis para o transplante e o efeito favorável do rituximabe nesse desfecho, a inexistência de outros medicamentos para amplificar a resposta dos esquemas de poliquimioterapia utilizados

no tratamento de resgate, além do uso consolidado na prática clínica do rituximabe no tratamento de resgate, como relatado pelos especialistas médicos, que alegaram ter ampla experiência com a conduta.

Por fim, o Comitê considerou que as taxas de difusão previamente estabelecidas pelo grupo elaborador não representariam a realidade do que ocorreria no sistema dada a ampla utilização do medicamento no SUS e consolidação dos processos e fluxos de identificação e diagnóstico de pacientes. Assim sugeriu-se que as taxas fossem aumentadas.

15. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

15.1. Terapia de Manutenção:

Na 153ª Reunião Ordinária, realizada em 01 de julho de 2026, o Comitê deliberou por unanimidade pela recomendação preliminar de não incorporação do rituximabe como terapia de manutenção para pacientes com linfoma difuso de grandes células B no SUS. A decisão fundamentou-se na ausência de respaldo na prática clínica atual e na inadequação da indicação para o perfil biológico agressivo da neoplasia.

15.2. Terapia de Resgate:

Na 153ª Reunião Ordinária, realizada em 01 de julho de 2026, o Comitê de Medicamentos deliberou por unanimidade pela recomendação preliminar favorável à incorporação do rituximabe para terapia de resgate de pacientes com linfoma difuso de grandes células B no SUS. Considerou-se a importância estratégica da taxa de resposta para o sucesso do transplante autólogo e os resultados de custo-efetividade favoráveis.

16. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. PORTARIA Nº 956, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014.
2. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon E. Arnason. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leuk Lymphoma*. 2022 Jan 2;63(1):54–63. doi:10.1080/10428194.2021.1975188
3. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014 Aug;2014(48):130–44. doi:10.1093/jncimonographs/lgu013 PubMed PMID: 25174034.
4. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):842–58. doi:10.1056/NEJMra2027612 PubMed PMID: 33657296.
5. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34. doi:10.1182/blood-2010-05-282632 PubMed PMID: 20664057.
6. INCA. INCA [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 4]. Estatística para linfoma não Hodgkin. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br>
7. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2023 Feb 6;69(1). doi:10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700
8. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jun 20;346(25):1937–47. doi:10.1056/NEJMoa012914
9. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):275–82. doi:10.1182/blood-2003-05-1545 PubMed PMID: 14504078.
10. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jun 20;346(25):1937–47. doi:10.1056/NEJMoa012914
11. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1396–407. doi:10.1056/NEJMoa1801445 PubMed PMID: 29641966.

12. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):987–94. doi:10.1056/NEJM199309303291402 PubMed PMID: 8141877.
13. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. PORTARIA N° 956, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-Cell Lymphomas Version 3.2024 — August 26, 2024.
15. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25. .
16. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
17. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
18. Gong IY, Aminilari M, Landego I, Hueniken K, Zhou Q, Kuruvilla J, et al. Comparative effectiveness of salvage chemotherapy regimens and chimeric antigen T-cell receptor therapies in relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma: a network meta-analysis of clinical trials. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(10):1643–54. doi:10.1080/10428194.2023.2234528
19. Rozental A, Gafter-Gvili A, Vidal L, Raanani P, Gurion R. The role of maintenance therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2019;37(1):27–34. doi:10.1002/hon.2561
20. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 1;24(19):3121-7.
21. Jaeger U, Trneny M, Melzer H, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica.* 2015 Jul;100(7):955-63. .
22. Lugtenburg PJ, Nully Brown P, van der Holt B, de Jongh E, Zijlstra JM. Rituximab maintenance for patients with diffuse large B-cell lymphoma in first complete remission: Long-term results of the HOVON-84 randomized phase III study by the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (clinical trial number: NTR1014). *Eur J Cancer.* 2025 Jan;214:115144.
23. Baetz T, Chen BE, Couban S, Tom Kouroukis C, Buckstein R, Kuruvilla J, Howson-Jan K, Szwajcer D, Federico M, Meyer RM, Djurfeldt MS, Hay AE, Shepherd L, Crump M. Effect of the addition of rituximab to salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplant in aggressive CD20+ lymphoma: a cohort comparison from the NCIC Clinical Trials Group Study LY.12<sup>/>. *Leuk Lymphoma.* 2017 Jan;58(1):64-69.

24. Vellenga e, van Putten WJ, Van't Veer MB, et al. rituximab improves the treatment results of DHaP-ViMDHaP and aSct in relapsed/progressive aggressive cD20+ nHL: a prospective randomized HOVOn trial. *Blood J Am Soc Hematol.* 2008;111(2):537–543. doi:10.1182/blood-2007-08-108415".
25. Shi, 2020. High-dose rituximab in combination with autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma.
26. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Milpied NJ, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Dührsen U, Hagberg H, Ma DD, Viardot A, Lowenthal R, Brière J, Salles G, Moskowitz CH, Glass B. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 20;30(36):4462-9.
27. Haioun C, Mounier N, Emile JF, Ranta D, Coiffier B, Tilly H, Récher C, Fermé C, Gabarre J, Herbrecht R, Morschhauser F, Gisselbrecht C. Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2009 Dec;20(12):1985-92.
28. Witzens-Harig M, Benner A, McClanahan F et L. Rituximab maintenance improves survival in male patients with diffuse large Bcell lymphoma. Results of the HD2002 prospective multicentre randomized phase III trial. *Br J Haematol.* 2015 Dec;171(5):710-9".
29. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, et al. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10:125-8.
30. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103:3684-8.
31. Mey UJ, Olivieri A, Orlopp KS, Rabe C, Strehl JW, Gorschluter M, et al. DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matched-pair analysis. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2558-66".
32. Sieniawski M, Staak O, Glossmann JP, Reineke T, Scheuss H, Diehl V, et al. Rituximab added to an intensified salvage chemotherapy program followed by autologous stem cell transplantation improved the outcome in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2007;86:107-15".
33. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
34. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health.* 2022 Jan;25(1):10–31. doi:10.1016/j.jval.2021.10.008 PubMed PMID: 35031088.

35. Li M, Fang B, Gu H, Jiang Y. EQ-5D-5L and SF-6Dv2 health utilities scores of diffuse large B-cell lymphoma patients in China. *Health Qual Life Outcomes*. 2024 Sep 19;22(1):80.
36. Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F. Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with chop for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):462-70.
37. Liu FF, Bartlett M, Craigie S. A Systematic Literature Review of Health-Related Quality of Life Outcomes and Associated Utility Values in Relapsed and/or Refractory Large B Cell Lymphoma. *Pharmacoecon Open*. 2024 Mar;8(2):171-190.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2025.
39. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Jun 10;19(1):162.
40. Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ*. 2019 Mar;20(2):205-216.
41. Yang Z, Busschbach J, Liu G, Luo N. EQ-5D-5L norms for the urban Chinese population in China. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Nov 8;16(1):210.
42. Patel KK, Isufi I, Kothari S, Foss F, Huntington S. Cost-effectiveness of polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020 Dec;61(14):3387-3394. .
43. Doorduijn J, Buijt I, Holt B, et al. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive nonHodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Eur J Haematol*. 2005;75(2):116–123.
44. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
45. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 20]. Report. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
46. NICE. Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. 2016.
47. SMC. Rituximab (MabThera®). Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-mabthera-fullsubmission-3303/>.

48. Zhou X, Ma T, Zhang Y, Zhou N, Li J. Rituximab maintenance therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma: A metaanalysis. *PLoS One*. 2017;12(3). doi:10.1371/journal.pone.0174648
49. Ren YR, Jin YD, Zhang ZH, Li L, Wu P. Rituximab treatment strategy for patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy: A systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(3):378–83. doi:10.4103/0366-6999.150111
50. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
51. Review Manager. (RevMan) [Computer Program]. Version 54 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.
52. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366:1–8. doi:10.1136/bmj.l4898 PubMed PMID: 31462531.
53. Kim J, Cho J, Yoon SE, Kim WS, Kim SJ. Efficacy of Salvage Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Including Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Leuk Lymphoma*. 2023/08/07. 2023;55(3):1031–47. doi:10.1080/10428194.2023.2234528 10.4143/crt.2022.1658 PubMed PMID: 36915243.
54. Colosia A, Njue A, Trask PC, Olivares R, Khan S, Abbe A, et al. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015/01/31. 2014;14(5):343-355.e6. doi:10.4103/0366-6999.150111 10.1016/j.clml.2014.02.012 PubMed PMID: 24768510.
55. Falchi L, Ferrajoli A, Jacobs I, Nava-Parada P. An Evidence-based Review of Anti-CD20 Antibody-containing Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Diffuse Large B-cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(8):508-518.e14. doi:10.1016/j.clml.2018.05.009
56. Li T, Yu J, Hou M, Zha S, Cheng Q, Zheng Q, et al. Quantitative evaluation of therapy options for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: A model-based meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2023/03/15. 2023;187:106592. doi:10.4143/crt.2022.1658 10.1016/j.phrs.2022.106592 PubMed PMID: 36470547.
57. Miller SD, Lozano-Ortega G, Mutebi A, Briggs O, Sail K, Elliott B, et al. Systematic review of outcomes and patient heterogeneity in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Comp Eff Res*. 2022/12/06. 2023;12(1):e220146. doi:10.1016/j.phrs.2022.106592 10.2217/cer-2022-0146 PubMed PMID: 36417238.
58. Thuresson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J. A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Adv Ther*. 2020/10/27. 2020;37(12):4877–93. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100663 10.1007/s12325-020-01507-7 PubMed PMID: 33001384.

Referências da Seção de Monitoramento de Horizonte Tecnológico

1. U.S. National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [citado em 20 mar 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Diffuse%20Large%20B-cell%20Lymphoma&viewType=Card&studyComp=2021-01-01&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int>
2. Clarivate Analytics. Cortellis [Internet]. Filadélfia: Clarivate Analytics; [citado em 20 mar 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas – Medicamentos [Internet]. Brasília: ANVISA; [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamento>
4. European Medicines Agency (EMA). Medicines [Internet]. Amsterdam: EMA; [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
5. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Internet]. Londres: NICE; [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
7. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Canada's Drug Agency [Internet]. Ottawa: CDA-AMC; [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
8. BRISA: base regional de informes de avaliação de tecnologias em saúde das Américas [Internet]. [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/?lang=pt&skfp=true>
9. ClinicalTrials.gov. Study of effectiveness of axicabtagene ciloleucel compared to standard of care therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (ZUMA-7) (NCT03391466) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03391466>
10. ClinicalTrials.gov. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With Yescarta in Outpatient Setting (NCT05108805) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05108805>
11. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Axicabtagene ciloleucel [Internet]. Ottawa (ON): CDA-AMC; 2023 [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/axicabtagene-ciloleucel>
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Axicabtagene ciloleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after first-line chemoimmunotherapy (TA895) [Internet]. London: NICE; 2023 [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta895>
13. Institut National D'excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS). Yescarta (axicabtagene ciloleucel) – Avis au ministre [Internet]. Québec: INESSS; 2023 [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/12/1523924/inesss_yescarta_avis_cav.pdf
14. ClinicalTrials.gov. A Phase IIIb Study of the Safety and Efficacy of Tisagenlecleucel Out of Specification for Commercial Release in Patients Who Are Consistent With the Label Indication (NCT04094311) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094311>
15. ClinicalTrials.gov. Tisagenlecleucel Versus Standard of Care in Adult Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Randomized, Open Label, Phase III Trial (BELINDA) (NCT03570892) [Internet]. Bethesda (MD): National

- Library of Medicine (US); [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03570892>
16. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma: recommendations [Internet]. Ottawa (ON): CADTH; 2019. (CADTH Optimal Use Report; vol. 9, no. 1f) [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-recommendations-report-jan2019.pdf>
 17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after first-line chemoimmunotherapy (TA933) [Internet]. London: NICE; 2023 [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta933>
 18. Institut National D'excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS). Kymriah (tisagenlecleucel) – Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) – Avis au ministre [Internet]. Québec: INESSS; 2023 [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/12/1524033/inesss_avis_kymriah_ldgcb.pdf
 19. ClinicalTrials.gov. A Phase 1, Multicenter, Open-Label Study of JCAR017, CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (NCT02631044) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631044>
 20. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi) [Internet]. Ottawa (ON): CDA-AMC; 2024 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/lisocabtagene-maraleucel-0>
 21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lisocabtagene maraleucel for treating relapsed or refractory large B-cell lymphoma after first-line chemoimmunotherapy when a stem cell transplant is suitable (TA1048) [Internet]. London: NICE; 2025 [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1048>
 22. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NCT05429268) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05429268>
 23. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Multi-center, Phase 3 Study of Tafasitamab and Lenalidomide in Combination With Gemcitabine and Oxaliplatin Versus Rituximab in Combination With Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NCT06521255) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06521255>
 24. ClinicalTrials.gov. A Phase 2/3, Randomised, Multicentre Study of Tafasitamab With Bendamustine Versus Rituximab With Bendamustine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) Who Are Not Eligible for High-Dose Chemotherapy (HDC) and Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT) (NCT02763319) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763319>
 25. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Tafasitamab (Minjuvi) [Internet]. Ottawa (ON): CDA-AMC; 2026 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/tafasitamab-1>
 26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tafasitamab in combination with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (TA883) [Internet]. London: NICE; 2023 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta883>

27. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (NCT07226752) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07226752>
28. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL) (NCT04628494) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04628494>
29. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Epcoritamab Plus Lenalidomide Compared to Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NCT06508658) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508658>
30. ClinicalTrials.gov. A Phase 2, Open-Label Trial to Evaluate Safety of Epcoritamab Monotherapy in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classic Follicular Lymphoma (Previously Grade 1-3a) When Administered in the Outpatient Setting (NCT05451810) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05451810>
31. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Epcoritamab (Epkinly) [Internet]. Ottawa (ON): CDA-AMC; 2024 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/epcoritamab>
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epcoritamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments (TA954) [Internet]. London: NICE; 2024 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta954>
33. ClinicalTrials.gov. A Phase I/II Open-Label Study of MT-2111 in Patients With Relapsed/Refractory DLBCL (NCT05658562) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05658562>
34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Loncastuximab tesirine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments (TA947) [Internet]. London: NICE; 2024 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta947>
35. ClinicalTrials.gov. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Glofitamab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin Versus Rituximab in Combination With Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NCT04408638) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04408638>
36. ClinicalTrials.gov. A Single-Center, Prospective Study Evaluating the Efficacy and Safety of Glofitamab Combined With CAR-T Therapy in Patients With High-Risk Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (NCT07326371) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07326371>
37. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Glofitamab (Columvi) [Internet]. Ottawa (ON): CDA-AMC; 2025 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/glofitamab-0>
38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments (TA927)

- [Internet]. London: NICE; 2023 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta927>
39. ClinicalTrials.gov. A Phase 2 Study of Odronektamab in Relapsed/ Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Before and After Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy (NCT06854159) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06854159>
40. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Randomized Controlled Trial of Rondecabtagene Autoleucel, an Autologous, Dual-targeting CD19/CD20 CAR T-Cell Product Candidate, Vs. Investigator's Choice of CD19 CAR T-Cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma in the Second-line Setting (NCT07188558) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07188558>
41. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Controlled, Multicenter Phase III Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Purinostat Mesylate for Injection (PM) Compared to Selinexor in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL) (NCT07011056) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07011056>
42. ClinicalTrials.gov. A Phase I Clinical Trial of Human CD19 Targeted T Cells Injection for Subjects With Relapsed and Refractory CD19-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma and Follicular Lymphoma (NCT03720457) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03720457>
43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos Pendentes de Conclusão da Análise de Registro pela Anvisa [Internet]. Brasília: Anvisa [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiaWg2Y2ZlNjMtNDVkZS00YTlYwLTkzNTMtYTlYwYTQwODRiZjk5IiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9&disablecdnExpiration=1756765692>
44. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Nome do medicamento]: prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2025 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761309s004lbl.pdf
45. European Medicines Agency (EMA). Ordspono (odronektamab) [Internet]. Amsterdam: EMA; 2024 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ordspono>
46. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Orphan drug designation: 18-(p-[131I]-iodophenyl)octadecyl phosphocholine for treatment of osteosarcoma [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2018 [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=1118925>
47. Clarivate. Cortellis Competitive Intelligence report (ID: 108905) [Internet]. Cortellis; [citado em 17 abr 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/108905>

APÊNDICE 1- Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por pacientes com linfoma difuso de grandes células B: 1) refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente); 2) em tratamento de manutenção após a primeira linha.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o rituximabe ± esquemas quimioterápicos.

Comparadores

O comparador deste PTC são os melhores cuidados em saúde, que poderiam incluir outros esquemas de quimioterapia, ou observação.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados:

Desfechos primários:

-Sobrevida global (SG, tempo desde o início do tratamento até a morte, independentemente da causa);

-Sobrevida livre de progressão (SLP, tempo desde a entrada no estudo até a progressão da doença ou óbito);

-Sobrevida livre de recaída (SLR, tempo para progressão da doença após remissão inicial);

-Sobrevida livre de eventos (SLE, tempo desde a randomização até a data da progressão da doença, recidiva após resposta objetiva, início de nova terapia ou morte por qualquer causa) ou sobrevida livre de falha (tempo entre a randomização e a recaída, tratamento não protocolar ou morte);

-Proporção de pacientes que apresentaram eventos (percentual de pacientes que tiveram progressão ou recaída).

-Proporção de pacientes que foram a óbitos

Desfechos secundários: Taxa de resposta objetiva e resposta completa, eventos adversos graves.

Tipos de estudo

Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos de análise posterior (post-hoc) a partir de dados de ensaios clínicos.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito à pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS, enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Estudos avaliando pacientes virgens de tratamento;
- Estudos de braço único;
- Estudos com a presença de rituximabe em todos os braços em avaliação (por exemplo, rituximabe + DHAP versus rituximabe + ICE;
- Estudos avaliando outros medicamentos não incorporados para LDGCB no SUS (por exemplo, panobinostate, lenalidomida, tositumomabe, CAR-T, etc).

Fontes de informações, estratégias de busca, seleção e extração: triagem 1 (revisões sistemáticas)

Inicialmente, para identificação de potenciais revisões sistemáticas foi realizada uma busca em 01 de outubro de 2024 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e CENTRAL Cochrane. Não houve restrição quanto à data de publicação (a busca foi atualizada em 2026, como descrito a seguir).

No quadro a seguir estão descritas as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados.

Quadro A 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
PubMed	#1 Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse [MeSH] OR Diffuse large B-cell [TIAB] OR (Lymphoma [TIAB] AND Diffuse Large B-Cell [TIAB]) OR Diffuse Large B Cell Lymphoma [TIAB] OR DLBCL [TIAB] #2 Refractory [TIAB] OR Relapsed [TIAB] OR relapse [TIAB] OR second [TIAB] OR third [TIAB] OR relapsed/refractory [TIAB] OR second-line [TIAB] OR third-line [TIAB] OR R/R DLBCL [TIAB] #3 rituximab [TIAB] OR Rituximab [MeSH] #4 overview [TIAB] OR "systematic review"[TIAB] OR ("meta analysable"[Title/Abstract] OR "meta analysas"[Title/Abstract] OR "meta	35

	analyse"[Title/Abstract] OR "meta analysed"[Title/Abstract] OR "meta analysei"[Title/Abstract] OR "meta analysen"[Title/Abstract] OR "meta analyser"[Title/Abstract] OR "meta analysers"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysescohort"[Title/Abstract] OR "meta analysespublication"[Title/Abstract] OR "meta analysestype"[Title/Abstract] OR "meta analysi"[Title/Abstract] OR "meta analysia"[Title/Abstract] OR "meta analysic"[Title/Abstract] OR "meta analysing"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis s"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis2"[Title/Abstract] OR "meta analysisbone"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysisevaluating"[Title/Abstract] OR "meta analysisif"[Title/Abstract] OR "meta analysisindicated"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisintroduction"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisjr"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisimoderate"[Title/Abstract] OR "meta analysisof"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisv"[Title/Abstract] OR "meta analysisxs"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyst"[Title/Abstract] OR "meta analysticians"[Title/Abstract] OR "meta analysts"[Title/Abstract] OR "meta analysys"[Title/Abstract] OR ("meta analyzable"[Title/Abstract] OR "meta analyze"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyzes"[Title/Abstract] OR "meta analyzing"[Title/Abstract]) OR ("meta analytic"[Title/Abstract] OR "meta analytical"[Title/Abstract] OR "meta analytically"[Title/Abstract] OR "meta analytics"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyse"[Title/Abstract] OR "metaanalysen"[Title/Abstract] OR "metaanalyses"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysisdata"[Title/Abstract] OR "metaanalyst"[Title/Abstract] OR ("metaanalyze"[Title/Abstract] OR "metaanalyzed"[Title/Abstract] OR "metaanalyzedall"[Title/Abstract] OR "metaanalyzing"[Title/Abstract]) OR ("metaanalytic"[Title/Abstract] OR "metaanalytical"[Title/Abstract] OR "metaanalytically"[Title/Abstract]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	
EMBASE	#1 'Diffuse large B-cell':ti,ab OR ('Lymphoma':ti,ab AND 'Diffuse Large B-Cell':ti,ab) OR 'Diffuse Large B Cell Lymphoma':ti,ab OR 'DLBCL':ti,ab #2 'Refractory':ti,ab OR 'Relapsed':ti,ab OR 'relapse':ti,ab OR 'second':ti,ab OR 'third':ti,ab OR 'relapsed/refractory':ti,ab OR 'second-line':ti,ab OR 'third-line':ti,ab OR 'R/R DLBCL':ti,ab #3 'rituximab':ti,ab #4 (('meta-analysis as topic'/exp OR 'meta-analysis as topic' OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly*:ti,ab OR term:it OR 'systematic reviews as topic'/exp OR 'systematic reviews as topic' OR 'systematic review*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab OR 'review literature as topic'/exp OR 'review literature as topic' OR cochrane:ti,ab OR overview:ti,ab OR embase:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psyclit:ti,ab OR psychinfo:ti,ab OR psycinfo:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR cinhal:ti,ab OR 'science citation index':ti,ab OR bids:ti,ab OR cancerlit:ti,ab OR 'reference list*':ti,ab OR bibliograph*:ti,ab OR 'hand search*':ti,ab OR 'relevant journals':ti,ab OR 'manual search*':ti,ab OR (('selection criteria':ti,ab OR 'data extraction':ti,ab) AND term:it)) NOT (term:it OR (('animals'/exp OR animals) NOT (('animals'/exp OR animals) AND ('humans'/exp OR humans)))) #5 [embase]/lim	56

	#6 ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim OR [preprint]/lim) #7 (#1 AND #2 AND #3 AND #4) NOT #5 #8 #7 AND #6	
CENTRAL Cochrane	#1 'Diffuse large B-cell':ti,ab OR ('Lymphoma':ti,ab AND 'Diffuse Large B-Cell':ti,ab) OR 'Diffuse Large B Cell Lymphoma':ti,ab OR 'DLBCL':ti,ab #2 'Refractory':ti,ab OR 'Relapsed':ti,ab OR 'relapse':ti,ab OR 'second':ti,ab OR 'third':ti,ab OR 'second-line':ti,ab OR 'third-line':ti,ab #3 'rituximab':ti,ab #4 'systematic review':ti,ab OR 'overview':ti,ab OR 'meta-analysis':ti,ab #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	7
	TOTAL	98

Fonte: Elaboração própria.

A seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura por texto completo (elegibilidade) foi realizada por um avaliador. Foi utilizado o web aplicativo Rayyan® para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação (50). A extração dos dados foi realizada por um único avaliador por meio de uma planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Inicialmente foi realizada a leitura de todas as revisões sistemáticas que atenderam aos critérios de elegibilidade. Dez revisões foram identificadas e tiveram seus resultados sintetizados.

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador. Foram extraídas as seguintes informações: características dos estudos e intervenção: autor, ano, data de busca da revisão, intervenções avaliadas, tipo de terapia (resgate, manutenção, ambas), população avaliada, número de estudos incluídos;

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e dos participantes incluídos e uma descrição narrativa dos principais resultados encontrados com estatística descritiva foram elaboradas para sintetizar as evidências.

Além disso, a partir dessas revisões foram identificados os potenciais estudos primários de interesse.

Na sequência, optou-se pela atualização das revisões sistemáticas de Gong, 2023 (18) e Rozental, 2019 (19), devido as suas datas de busca mais atualizadas (respectivamente, estudo avaliando terapia de resgate e de manutenção).

Fontes de informações, estratégias de busca, seleção e extração: triagem 2 (estudos primários)

A atualização para identificação de estudos primários foi realizada uma busca em 01 de novembro de 2024 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e CENTRAL Cochrane. Não houve restrição quanto à data de publicação (a busca foi atualizada em 2026, como descrito a seguir).

No quadro a seguir são descritas as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados.

Quadro A 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
PubMed	#1 Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse [MeSH] OR Diffuse large B-cell [TIAB] OR (Lymphoma [TIAB] AND Diffuse Large B-Cell [TIAB]) OR Diffuse Large B Cell Lymphoma [TIAB] OR DLBCL [TIAB] #2 Refractory [TIAB] OR Relapsed [TIAB] OR relapse [TIAB] OR second [TIAB] OR third [TIAB] OR relapsed/refractory [TIAB] OR second-line [TIAB] OR third-line [TIAB] OR R/R DLBCL [TIAB] #3 rituximab [TIAB] OR Rituximab [MeSH] #4 #1 AND #2 AND #3	755
EMBASE	#1 'Diffuse large B-cell':ti,ab OR ('Lymphoma':ti,ab AND 'Diffuse Large B-Cell':ti,ab) OR 'Diffuse Large B Cell Lymphoma':ti,ab OR 'DLBCL':ti,ab #2 'Refractory':ti,ab OR 'Relapsed':ti,ab OR 'relapse':ti,ab OR 'second':ti,ab OR 'third':ti,ab OR 'relapsed/refractory':ti,ab OR 'second-line':ti,ab OR 'third-line':ti,ab OR 'R/R DLBCL':ti,ab #3 'rituximab':ti,ab #4 [embase]/lim #5 ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim OR [preprint]/lim) #6 (#1 AND #2 AND #3) NOT #4 #7 #6 AND #5	573
CENTRAL Cochrane	#1 'Diffuse large B-cell':ti,ab OR ('Lymphoma':ti,ab AND 'Diffuse Large B-Cell':ti,ab) OR 'Diffuse Large B Cell Lymphoma':ti,ab OR 'DLBCL':ti,ab #2 'Refractory':ti,ab OR 'Relapsed':ti,ab OR 'relapse':ti,ab OR 'second':ti,ab OR 'third':ti,ab OR 'second-line':ti,ab OR 'third-line':ti,ab #3 'rituximab':ti,ab #4 "Conference proceeding ":pt #5 (Pubmed):an OR (Embase):an #6 (#1 AND #2 AND #3) NOT (#4 OR #5)	51
TOTAL		1379

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** em todas as buscas aplicou-se filtro de data de 2018-2024.

A seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura por texto completo (elegibilidade) foi realizada por um avaliador. Foi utilizado o web aplicativo Rayyan® para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação (50). A extração dos dados foi realizada por um único avaliador por meio de uma planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador. Foram extraídas as seguintes informações:

i) Características dos estudos e intervenção: autor, ano, objetivo do estudo, população avaliada, número de pacientes, intervenções, conclusão, características dos pacientes (idade, sexo, estágio da doença, presença de extranodal, TCPH programado).

ii) Desfechos e resultados: Para desfechos contínuos foram obtidas as diferenças de média, desvio-padrão (DP), e número de participantes; e para desfechos dicotômicos foram extraídos o número de pacientes com evento e as medidas de *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) descritas nos estudos.

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e dos participantes incluídos foram elaboradas para sintetizar as evidências.

Sempre que possível os resultados individuais foram agrupados em meta-análises. Meta-análises foram conduzidas no software RevMan (*Review Manager*, versão 5.4) (51). O modelo de efeito randômico de Mantel-Haenszel foi utilizado e os resultados foram expressos em risco relativo (RR) e intervalo de confiança 95% (IC 95%).

Atualização da revisão sistemática

Em 16 de março de 2026 foram realizadas atualizações das buscas das triagens 1 (revisões sistemáticas) e 2 (estudos primários). O processo de elegibilidade seguiu os mesmos critérios das buscas iniciais que já foram descritos anteriormente, sendo adicionado um filtro na busca de acordo com a data (outubro/2024 – atual).

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0)(52) para cada desfecho primário (SLP e SG) e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os estudos não randomizados foram avaliados utilizando a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (26).

Avaliação da qualidade da evidência

Para os desfechos primários, a qualidade ou certeza da evidência foi avaliada usando o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). O sistema GRADE classifica as evidências em alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade, sendo o delineamento do estudo o primeiro aspecto a ser considerado para qualificar as evidências, seguido por critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

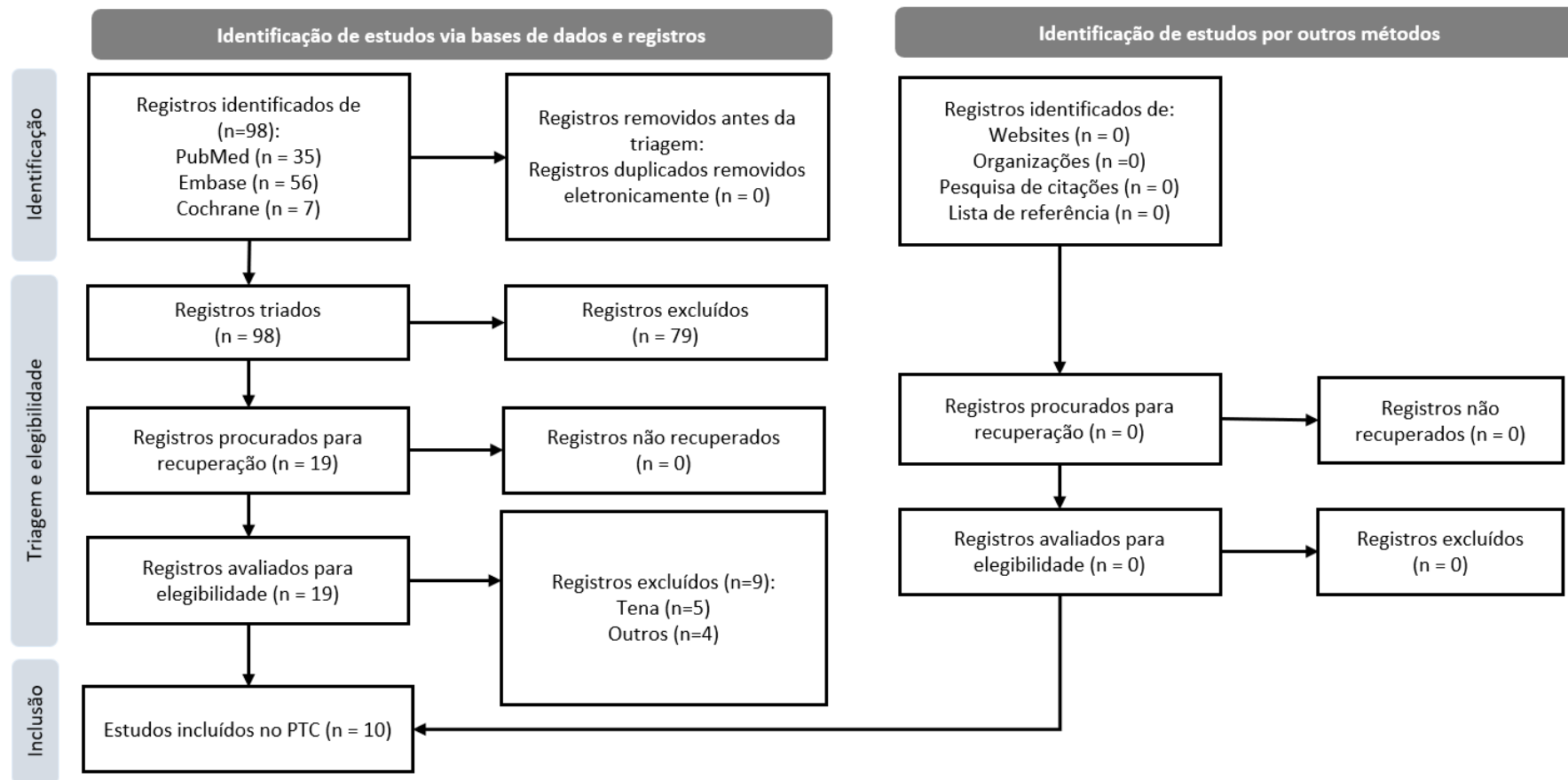


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos (triagem 1: revisões sistemáticas)

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Quadro A 3. Características dos estudos incluídos (revisões sistemáticas)

Autor, ano (referência)	Data da busca	População avaliada	Intervenções	N total estudos incluídos na revisão	N total estudos comparativos avaliando rituximabe para LDGCB	Uso do rituximabe (terapia de resgate, de manutenção, ou ambas)
Gong, 2023 (18)	Julho de 2022	Linfoma difuso de grandes células B recidivante e refratário	Qualquer intervenção, incluindo rituximabe	13	5	Terapia de resgate
Kim, (2023) (53)	Junho de 2022	Linfoma difuso de grandes células B recidivado/refratário	Qualquer intervenção, incluindo rituximabe	70	14	Terapia de resgate
Colosia, 2014 (54)	Agosto de 2012	Linfoma difuso de grandes células B recidivado/refratário	Qualquer intervenção, incluindo rituximabe	55	4	Terapia de resgate
Falchi, 2018 (55)	Julho de 2017	LDGCB R/R e outras condições clínicas (leucemia linfocítica crônica recidivante ou refratária, linfoma folicular)	Drogas anti-CD20, incluindo rituximabe	56	3	Terapia de resgate
Li, 2023 (56)	Janeiro de 2021	Linfoma difuso de grandes células B recidivado/refratário	Qualquer intervenção, incluindo rituximabe	58	3	Terapia de resgate
Miller, 2023 (57)	Julho de 2021	Linfoma difuso de grandes células B recidivado/refratário	Qualquer intervenção, incluindo rituximabe	17	2	Terapia de resgate
Thuresson, 2020 (58)	Junho de 2019	Linfoma difuso de grandes células B recidivado/refratário	Qualquer intervenção, incluindo rituximabe	20	0	Terapia de resgate
Rozental, 2019 (19)	Janeiro de 2018	Linfoma difuso de grandes células B	Qualquer intervenção, incluindo rituximabe	14	6	Terapia de manutenção
Zhou, 2017 (48)	Mai de 2016	Linfoma difuso de grandes células B	Intervenções com rituximabe	5	0	Terapia de manutenção
Ren, 2015 (49)	Não identificada	Pacientes com Linfoma Difuso de Grandes Células B após Terapia de Primeira Linha	Intervenções com rituximabe	7	7	Ambas

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** R/R: recidivado/refratário

Quadro A 4. Estudos primários identificados nas revisões sistemáticas: terapia de manutenção.

Estudo primário (Autor, ano)	Revisão(ões) sistemática(s)
Gisselbrecht, 2012 (26)	Zhou, 2017
Habermann, 2006 (20)	Rozental, 2019; Ren, 2015
Haïoun, 2009 (27)	Rozental, 2019; Ren, 2015; Zhou, 2017
Jaeger, 2015 (21)	Rozental, 2019; Ren, 2015; Zhou, 2017
Witzens-Harig, 2015 (28)	Rozental, 2019; Zhou, 2017

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 5. Estudos primários identificados nas revisões sistemáticas: terapia de resgate.

Estudo primário (Autor, ano)	Revisão(ões) sistemática(s)
Aviles, 2010 (29)	Colosia, 2014; Falchi, 2018; Gong, 2023; Ren, 2015
Kewalramani, 2004 (30)	Colosia, 2014; Falchi, 2018
Mey, 2006 (31)	Ren, 2015
Sieniawski, 2007 (32)	Ren, 2015
Vellenga, 2008 (24)	Gong, 2023; Ren, 2015

Fonte: elaboração própria.

Atualização da revisão sistemática

A atualização realizada em 16 de março de 2026 retornou 14 registros (sendo 9 no Embase e 5 no Pubmed; nenhum registro novo na Cochrane Library foi identificado). Todos os registros foram excluídos durante a etapa de leitura de títulos e resumos. Logo, nenhuma nova revisão sistemática foi selecionada nesta atualização.

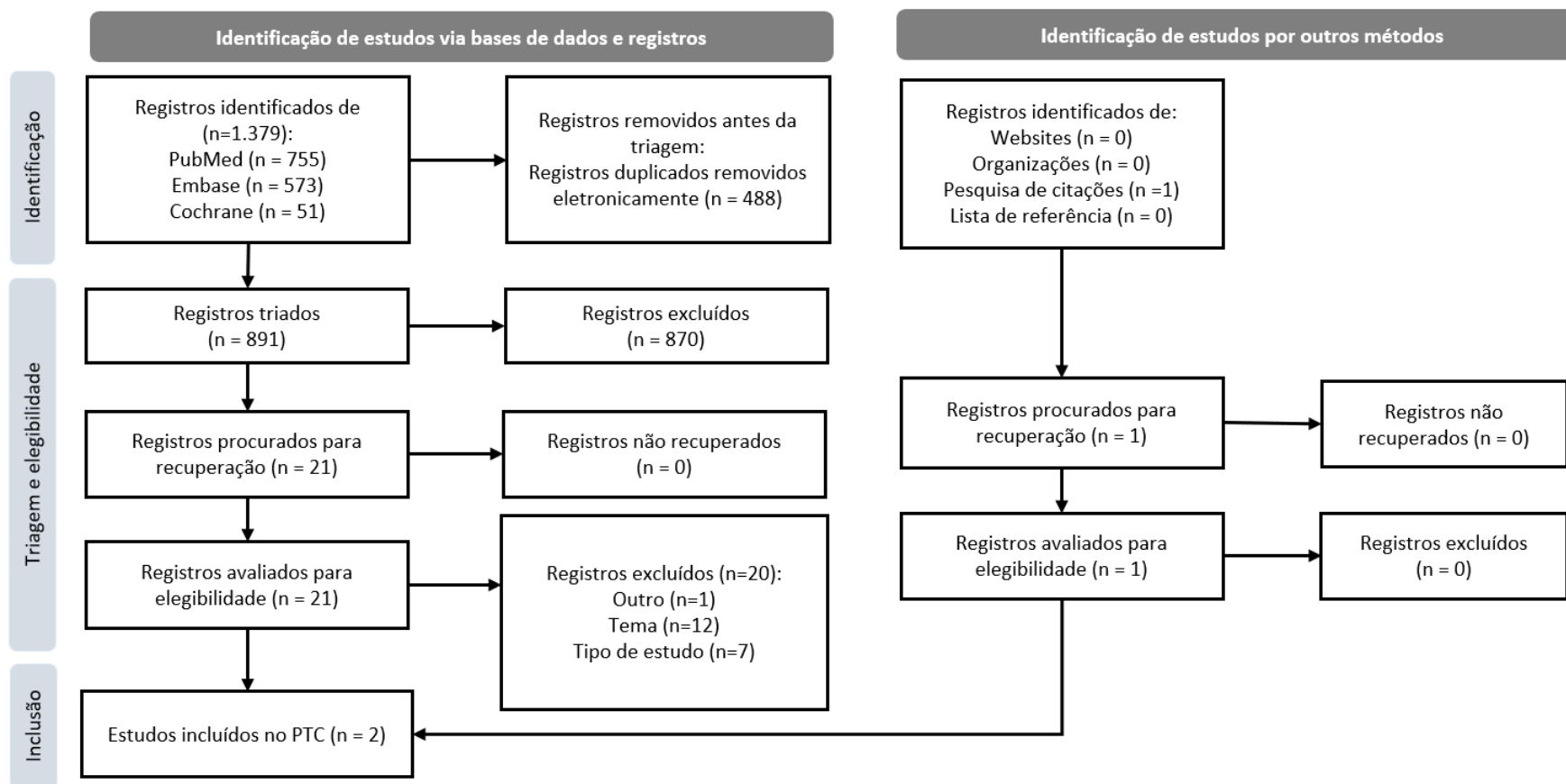


Figura A 2. Fluxograma de seleção dos estudos (triagem 2: atualização de estudos primários)

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Atualização da revisão sistemática

A atualização realizada em 16 de março de 2026 retornou 409 registros (195 no Embase, 211 no Pubmed e 3 na Cochrane Library; total de 300 registros após a exclusão de duplicatas). Cinco estudos foram selecionados para a etapa de elegibilidade. Um estudo correspondeu aos critérios de elegibilidade e foi incluído, sendo este para a indicação de terapia de manutenção (Lugtenburg, 2025 (22)).

Relatório Preliminar

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Quadro A 6. Justificativa para a exclusão dos estudos (triagem 1: revisões sistemáticas)

Autores	Ano	Título	Motivos para exclusão
Fang, C, Xu, W and Li, J Y	2010	A systematic review and meta-analysis of rituximab-based immunochemotherapy for subtypes of diffuse large B cell lymphoma	Tema
Galaznik, A, Huelin, R, Stokes, M, Guo, Y, Hoog, M, Bhagnani, T, Bell, J and Shou, Y	2018	Systematic review of therapy used in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma	Outros
Gan, Z, Gao, J, Zhu, J and Xiong, Y	2023	Efficacy and safety of salvage therapeutic regimens for the relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: a network meta-analysis	Outros
Gao, G, Liang, X, Jiang, J, Zhou, X, Huang, R, Chu, Z and Zhan, Q	2010	A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma	Tema
Knight, C, Hind, D, Brewer, N and Abbott, V	2004	Rituximab (MabThera®) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and economic evaluation	Tema
Gong, I Y, Aminilari, M, Landego, I, Hueniken, K and Zhou, Q	2023	Comparative effectiveness of salvage chemotherapy regimens and chimeric antigen T-cell receptor therapies in relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma: a network meta-analysis of clinical trials	Outros
Meng, F, Zhong, D, Zhang, L, Shao, Y and Ma, Q	2015	Efficacy and safety of rituximab combined with chemotherapy in the treatment of diffuse large b-cell lymphoma: A meta-analysis	Tema
Zhang, H Q, Lin, X and Shen, X L	2017	Rituximab therapy and increased risk of side effects in patients with relapsed lymphomas: A meta-analysis	Outros
Zhang, J, Chen, B and Xu, X	2014	Impact of rituximab on incidence of and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis	Tema

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 7. Justificativa para a exclusão dos estudos (triagem 2: estudos primários)

Autores	Ano	Título	Motivo de exclusão
Amos Burke, G A, Vinti, L, Kabickova, E, Beishuizen, A, Tacyildiz, N, Uyttebroeck, A, Kang, H J, Luisi, F, Minard-Colin, V, Burkhardt, B, Tamegnon, M, Sun, S, Curtis, M, Deshpande, S, Nottage, K, Howes, A, Srinivasan, S, Bhojwani, D, Norris, R and Cairo, M	2023	Ibrutinib plus RICE or RVICl for relapsed/refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and young adults: SPARKLE trial	Tema
Beldi-Ferchiou, Asma, Jais, Jean-Philippe, Ghesquieres, et al	2023	Lenalidomide maintenance fails to overcome the unfavourable prognosis of low NK-cell counts in rituximab-chemotherapy responsive elderly DLBCL patients: A LYSA group study	Tema
Casulo, Carla, Santoro, Armando, Cartron, Guillaume, Ando, Kiyoshi, Munoz, Javier, Le Gouill, Steven, Izutsu, Koji, Rule, Simon, Lugtenburg, Pieterella, Ruan, Jia, Arcaini, Luca, Casadebaig, Marie-Laure, Fox, Brian, Kilavuz, Nurgul, Rettby, Nils, Dell'Aringa, Justine, Taningco, Lilia, Delarue, Richard, Czuczman, Myron and Witzig, Thomas	2023	Durvalumab as monotherapy and in combination therapy in patients with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia: The FUSION NHL 001 trial	Tema
Chahoud, J, Sui, D, Erwin, W D, Gulbis, A M, Korbling, M, Zhang, M, Ahmed, S, Alatrash, G, Anderlini, P, Ciurea, S O, Oran, B, Fayad, L E, Bassett, R L, Jabbour, E J, Jeffrey Medeiros, L, Macapinlac, H A, Young, K H and Khouri, I F	2018	Updated results of rituximab pre- and post-beam with or without 90Yttrium ibritumomab tiuxetan during autologous transplant for diffuse large b-cell lymphoma	Tema
Hawkes, Eliza A, Phillips, Tycel, Budde, Lihua Elizabeth, Santoro, Armando, Saba, Nakhle S, Roncolato, Fernando, Gregory, Gareth P, Verhoef, Gregor, Offner, Fritz, Quero, Cristina, Radford, John, Giannopoulos, Krzysztof, Stevens, Don, Thall, Aron, Huang, Bo, Laird, A Douglas, Sandner, Robin and Ansell, Stephen M	2021	Avelumab in Combination Regimens for Relapsed/Refractory DLBCL: Results from the Phase Ib JAVELIN DLBCL Study	Tipo de estudo
Kamdar, Manali, Solomon, Scott R, Arnason, Jon, Johnston, Patrick B, Glass, Bertram, Bachanova, et al	2022	Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial	Tema
Kingsley, E, Grosicki, S, Kwiatek, M, Salar, A, Snauwaert, S, Wang, Y, Adamis, H, Wang, L and Depaus, J	2022	ABCL-320 Initial Safety Run-In Results of the Phase 3 LOTIS-5 Trial: Novel Combination of Loncastuximab Tesirine With Rituximab (Lonca-R) Versus Immunochemotherapy in Patients With R/R DLBCL	Tema

Kühnl, Andrea, Peckitt, Clare, Patel, Bijal, Ardesbna, Kirit M, Macheta, Marian P, Radford, John, Johnson, Rod, Paneesha, Shankaranarayana, Barton, Sarah, Chau, Ian, Begum, Ruwaida, Valeri, Nicola, Wotherspoon, Andrew, Du, Yong, Zerizer, Imene and Cunningham, David	2020	R-GEM-Lenalidomide versus R-GEM-P as second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma: results of the UK NRCI phase II randomised LEGEND trial	Tema
Manos, Kate, Chong, Geoffrey, Keane, Colm, Lee, Sze-Ting, Smith, Charmaine, Churilov, Leonid, McKendrick, Joseph, Renwick, William, Blombery, Piers, Burgess, Melinda, Nelson, Niles Elizabeth, Fancourt, Tineke, Hawking, Joanne, Lin, Wendi, Scott, Andrew M, Barraclough, Allison, Wight, Joel, Grigg, Andrew, Fong, Chun Yew and Hawkes, Eliza A	2023	Immune priming with avelumab and rituximab prior to R-CHOP in diffuse large B-cell lymphoma: the phase II AvR-CHOP study	Tema
Morschhauser, Franck, Flinn, Ian W, Advani, Ranjana, Sehn, Laurie H, Diefenbach, Catherine, Kolibaba, Kathryn, Press, Oliver W, Salles et al	2019	Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS)	Tema
Muhebaier, A, Aziguli, Liu, H, Guzailinuer and Mao, M	2018	Efficacy, Prognosis and Safety of Rituximab Combined with GDP Regime for Patients with Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma	Outro
Palazón-Carrión, Natalia, Martín García-Sancho, Alejandro, et al	2022	Lenalidomide plus R-GDP (R2-GDP) in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Results of the R2-GDP-GOTEL Trial and Immune Biomarker Subanalysis	Tema
Sehn, L H, Hubel, K, Luminari, S, Salar, A, Wahlin, B E, Gopal, A K, Bonnet, C, Paneesha, S, Trneny, M, Mashegu, H, Lihou, C F, Cheng, L and Scholz, C W	2022	IBCL-123 inMIND: A Phase 3 Study of Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab Versus Placebo Plus Lenalidomide and Rituximab for Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) or Marginal Zone Lymphoma (MZL)	Tema
Stewart, Douglas A, Kuruvilla, John, Lee, David, Dubebout, Jill J, Chua, Neil, Larouche, Jean-François, Baetz, Tara, Shafey, Mona, Abdel-Samad, Nizar, Robinson, Sue, Fleury, Isabelle, Fraser, Graeme, Skrabek, Pamela, Kukreti, Vishal, Kelly, Jesse, Hay, Annette E, Shepherd, Lois E, Chen, Bingshu E and Crump, Michael	2024	Canadian cancer trials group LY.17: A randomized phase II study evaluating novel salvage therapy pre-autologous stem cell transplant in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma-outcome of rituximab-dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, cis	Tipo de estudo
Timmerman, John, Herbaux, Charles, Ribrag, Vincent, Zelenetz, Andrew D, Houot, Roch, Neelapu, Sattva S, Logan, Theodore, Lossos, Izidore S, Urba, Walter, Salles, Gilles, Ramchandren, Radhakrishnan, Jacobson, Caron, Godwin, John, Carpio, Cecilia, Lathers, Deanne, Liu, Yali, Neely, Jaclyn,	2020	Urelumab alone or in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma	Tipo de estudo

Suryawanshi, Satyendra, Koguchi, Yoshinobu and Levy, Ronald			
Topp, Max S, Eradat, Herbert, Florschütz, Axel, Hochhaus, Andreas, Wrobel, Tomasz, Walewski, Jan, Knopinska-Posluszny, Wanda, Kanate, Abraham S, Lech-Maranda, Ewa, Brunnberg, Uta, Chitra, Surya, Nielsen, Tina G, Sellam, Gila, Shivhare, Mahesh and Lossos, Izidore S	2023	Anti-CD20-atezolizumab-polatuzumab vedotin in relapsed/refractory follicular and diffuse large B-cell lymphoma	Tipo de estudo
Torka, Pallawi, Groman, Adrienne, Wong, Jerry, Nichols, Jenna, Kader, Angela, Mavis, Cory, Anampa-Guzmán, Andrea, Sait, et al	2023	Carfilzomib combined with rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide for relapsed or refractory DLBCL	Tipo de estudo
Wang, Yu-Wen, Tsai, Xavier Cheng-Hong, Hou, Hsin-An, Tien, Feng-Ming, Liu, Jia-Hau, Chou, Wen-Chien, Ko, Bor-Sheng, Chen, Yu-Wen, Lin, Chien-Chin, Cheng, Chieh-Lung, Lo, Min-Yen, Lin, Yun-Chu, Lu, Li-Chun, Wu, Shang-Ju, Kuo, Sung-Hsin, Hong, Ruey-Long, Huang, Tai-Chung and Yao, Ming	2022	Polatuzumab vedotin-based salvage immunochemotherapy as third-line or beyond treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma: a real-world experience	Tipo de estudo
Witzens-Harig, Mathias, Viardot, Andreas, Keller, Ulrich, Wosniok, Julia, Deuster, Oliver, Klemmer, Jennifer, Geueke, Anne-Marie, Meißner, Julia, Ho, Anthony D, Atta, Johannes, Marks, Reinhard, La Rosée, Paul, Buske, Christian, Dreyling, Martin H and Hess, Georg	2021	The mTOR Inhibitor Temsirolimus Added to Rituximab Combined With Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin (R-DHAP) for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory DLBCL - Results From the Phase-II STORM Trial	Tema
Yamasaki, Satoshi, Kada, Akiko, Choi, Ilseung, Iida, Hiroatsu, Sekiguchi, Naohiro, Harada, Naoko, Sawamura, Morio, Shimomura, Takeshi, Komeno, Takuya, Yano, Takahiro, Yoshida, Isao, Yoshida, Shinichiro, Sunami, Kazutaka, Hishita, Terutoshi, Takatsuki, Hiroshi, Ohshima, Koichi, Takeshita, Morishige, Saito, Akiko M, Iwasaki, Hiromi and Nagai, Hirokazu	2020	Phase II study of dose-adjusted gemcitabine, dexamethasone, cisplatin, and rituximab in elderly relapsed diffuse large B-cell lymphoma patients	Tipo de estudo

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 8. Justificativa para a exclusão dos estudos (atualização: estudos primários)

Autores	Ano	Título	Motivo de exclusão
Stewart DA, Kuruvilla J, Lee D, Dudebout JJ, Chua N, Larouche JF, Baetz T, Shafey M, Abdel-Samad N, Robinson S, Fleury I, Fraser G, Skrabek P, Kukreti V, Kelly J, Hay AE, Shepherd LE, Chen BE, Crump M.	2024	Canadian cancer trials group LY.17: A randomized phase II study evaluating novel salvage therapy pre-autologous stem cell transplant in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma-outcome of rituximab-dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, cisplatin (R-DICEP) versus R-GD	Tema

Fan C, Yang J, Peng Y, Hu J, Cao M, Li R, Jiang D, Wang T, Luo W, Chen L, Luo Y, Lu G.	2026	Addition of rituximab to CEAC conditioning for autologous hematopoietic stem cell transplantation provides no survival benefit in diffuse large B-Cell lymphoma: A propensity score-matched cohort study.	Tipo de estudo
Munoz J, Rosenthal A, Ip A, Darrah JM, Wang T, Zhang G, Mutebi A, Branchcomb T, Ding Z, Chhibber A, Navarro FR, Risum M, Atiya M, Brodtkin S, Wang A, Alshreef A, Harb D, Sacchi M, Hoehn D, Karimi YH.	2026	Epcoritamab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin Versus Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin in Transplant-Ineligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Match-Adjusted Comparative Analysis	Tema
Taillefer VT, Emond M, Leblanc MH, Doucet S, Adam JP.	2026	Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin with or without rituximab is highly effective as a mobilization regimen in relapsed or refractory lymphoma	Tipo de estudo
Taillefer VT, Emond M, Leblanc MH, Doucet S, Adam JP.	2026	Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin with or without rituximab is highly effective as a mobilization regimen in relapsed or refractory lymphoma	Tipo de estudo

APÊNDICE 4 – Qualidade metodológica e/ou avaliação de risco de viés

No geral, os estudos clínicos randomizados que avaliaram o uso de rituximabe foram classificados como “algumas preocupações” quanto ao risco de viés. Entre os treze estudos avaliados, dez foram captados das revisões sistemáticas e três incluídos após busca estruturada na literatura. Entre os principais motivos para tal classificação foi a ausência de informações quanto à sequência de alocação, de informações de desvio da intervenção devida e avaliação dos resultados de acordo com análise pré-definida, e de cegamento dos estudos. Apesar disso, não se observaram diferenças nas características basais dos grupos que indicassem um problema no processo de randomização. Além disso, os estudos não randomizados foram classificados no geral como risco de viés “sério”, especialmente nos domínios de “confundimento” e “seleção dos participantes” (uso de coortes históricas ou provenientes de diferentes períodos, desequilíbrios prognósticos basais entre os grupos). Os detalhes dos estudos individuais estão apresentados nas figuras abaixo.

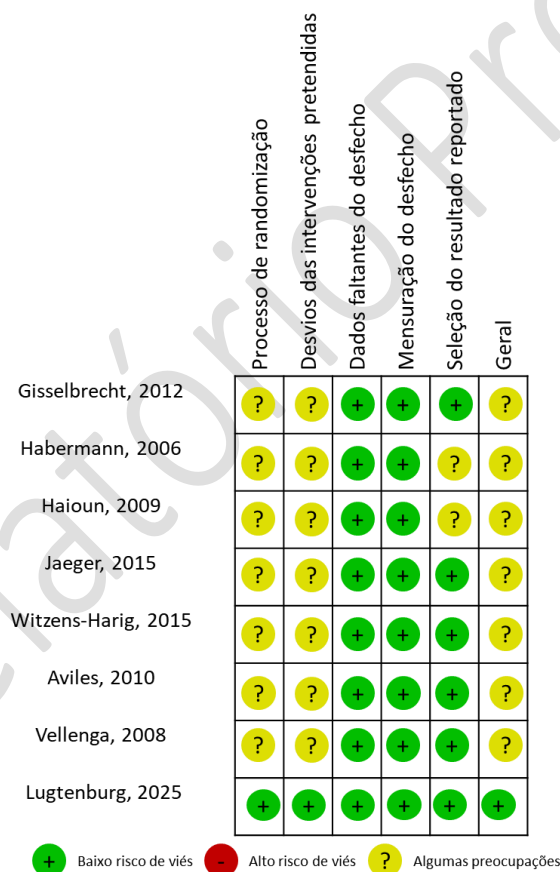


Figura A 3. Avaliação do risco de viés dos estudos primários (estudos randomizados)
Fonte: elaboração própria.

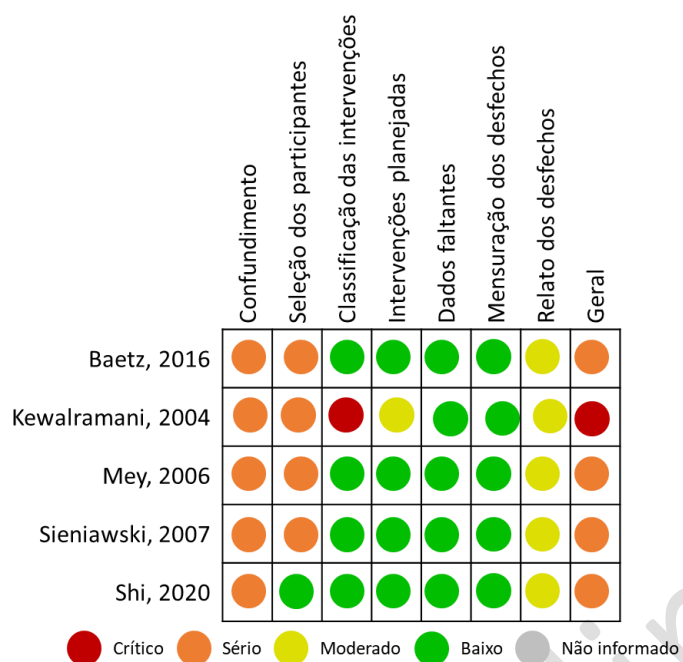


Figura A 4. Avaliação do risco de viés dos estudos primários (estudos não randomizados).
Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 5 – Caracterização dos estudos primários incluídos

Quadro A 9. Caracterização dos participantes incluídos (estudos primários: terapia de manutenção).

Autor, ano	Objetivo	Tipo de estudo	População	N	Recebeu terapia de manutenção antes ou depois de TCPH?	Intervenções	Mediana da idade (anos)	Sexo masculino (%)	Ann Arbor estágio III ou IV (%)	Sítio Extranodal > 1
Gisselbrecht, 2012 (26)	Comparar a eficácia de R-ICE e R-DHAP em pacientes com LDGCB previamente tratado seguido por TCPH com ou sem rituximabe na terapia de manutenção.	ECR, fase 3	Adultos com LDGCB respondedores a tratamento prévio (CR, PR) e fizeram TCPH	245	Depois	RTX vs observação	54	79,5	70	30
Habermann, 2006 (20)	ECR de duas fases: i) CHOP versus R-CHOP, ii) manutenção com rituximabe ou observação em pacientes que responderam	ECR, fase 3	Adultos com LDGCB respondedores a tratamento prévio (CR, PR)	415	Antes	RTX vs observação	69	50	74	30
Haioun, 2009 (27)	Pacientes que atingiram uma resposta sustentada após quimioterapia e TCPH foram randomizados para receber rituximabe como agente único semanalmente por quatro semanas consecutivas ou observação.	ECR	Adultos com LDGCB respondedores a tratamento prévio (CR, PR) e fizeram TCPH	269	Depois	RTX vs observação	47	67	97	63
Jaeger, 2015 (21)	Investigar o tratamento de manutenção com rituximabe administrado a cada 2 meses com foco no	ECR, fase 3	Adultos com LDGCB respondedores a tratamento prévio (CR)	683	Antes	RTX vs observação	57	50	48	NR

	prolongamento da SLE em pacientes com DLBCL após indução com R-CHOP.									
Witzens-Harig, 2015 (28)	A terapia de manutenção com rituximabe versus observação foi avaliada para linfoma de células B CD20+.	ECR, fase 3	Adultos com LDGCB respondedores a tratamento prévio (CR, PR)	151	Antes	RTX vs observação	65	51	58	18
Lugtenburg, 2025 (22)	Reportar os resultados da segunda etapa do estudo (segunda randomização) do uso de rituximabe como terapia de manutenção após resposta completa ao tratamento de indução.	ECR, fase 3	Adultos com LDGCB respondedores a tratamento prévio (CR)_	388	Antes	RTX vs observação	65	49	79	NR

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CR, resposta completa; ECR, ensaio clínico randomizado; LDGCB, linfoma difuso de grandes células B; PR, resposta parcial; RTX, rituximabe.

Quadro A 10. Caracterização dos participantes incluídos (estudos primários: terapia de resgate).

Autor, ano	Objetivo	Tipo de estudo	População	N	Intervenções	Idade (anos)	Sexo masculino (%)	Ann Arbor estágio III ou IV (%)	Nº de tratamentos anteriores
Aviles, 2010 (29)	Avaliar se a adição de rituximabe ao ESHAP (R-ESHAP) melhora a taxa de resposta e sobrevida em pacientes com LDGCB refratário ou após recidiva confirmada.	ECR, fase 3	LDGCB recidivado ou primário progressivo (refratário)	100	ESHAP vs Rituximabe-ESHAP	Mediana 50	48	100	-ESHAP: 1 (81%), 2 (19%) - Rituximabe-ESHAP: 1 (85%), 2 (15%)
Baetz, 2017 (23)	Avaliar o impacto da adição de rituximabe à quimioterapia de	Análise post-hoc de ECR de fase III	Linfoma CD20+ agressivo recidivado	414	R+quimioterapia (DHAP ou GDP) vs	Média 53	59	67	NR

	resgate antes do transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas		ou refratário (78% LDGCB)		quimioterapia (DHAP ou GDP)				
Kewalramani, 2004 (30)	Investigou-se a adição de rituximabe ao ICE (R-ICE) com o objetivo de aumentar a taxa de RC de pacientes elegíveis para transplante com LDGCB primário refratário ou recidivado	Quasi-experimental	LDGCB recidivado ou refratário	183	RICE vs ICE coorte histórica	Mediana 46	NR	77	1 (100%)
Mey, 2006 (31)	Realizar uma análise de pacientes com LDGCB recidivado ou refratário comparando a combinação de dexametasona, citarabina em altas doses e cisplatina (DHAP) com rituximabe versus apenas DHAP	Análise post-hoc de ECR	LDGCB recidivado ou refratário	46	R+DHAP vs DHAP	Mediana 55	56	78	-R+DHAP: 1 (83%), 2 (11%), >2 (4%). -DHAP: 1 (87%), 2 (12%), >2 (0%).
Sieniawski, 2007 (32)	Investigar a adição de rituximabe a um esquema terapêutico de resgate intensificado seguido por TCPH em pacientes com linfoma não-Hodgkin agressivo (LNH) recidivante ou refratário.	Análise post-hoc de ECR	LNH de células B recidivante ou primário progressivo (refratário) confirmado (80-90% LDGCB)	67	R-DHAP vs DHAP, ambos seguidos de ciclofosfamida, metotrexato com vincristina e etoposídeo	Mediana 48	61	55,5	1 (100%)
Vellenga, 2008 (24)	Avaliar o papel do rituximabe durante a quimioterapia de	ECR, fase 3	Linfoma CD20+ agressivo	225	R+DHAP vs DHAP, ambos	Mediana 54	57	NR	1 (100%)

	indução na remissão no linfoma não-Hodgkin CD20+ agressivo recidivado		progressivo/recidivado (90% LDGCB)		grupos também receberiam VIM				
Shi, 2020 (25)	O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a toxicidade do rituximabe em altas doses (HD-R) em combinação com transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas em pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário.	Ensaio clínico não randomizado	linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário.	42	Rituximabe em alta dose versus melhores cuidados em saúde	Mediana 64	59	NR	NR

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ECR, ensaio clínico randomizado; LDGCB, linfoma difuso de grandes células B; RTX, rituximabe.

APÊNDICE 6 – Extrapolação das curvas de sobrevida

Pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha.

i) Curvas extraídas

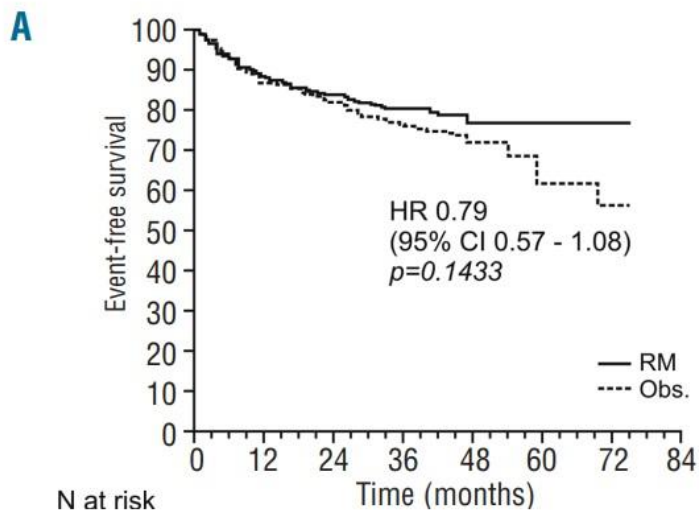


Figura A 5. SLE: rituximabe vs observação

Fonte: Jaeger, 2015

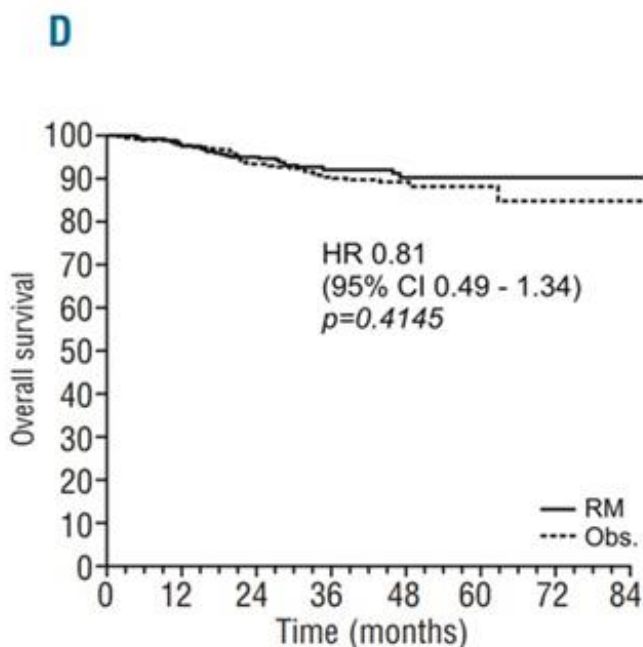


Figura A 6. SG: rituximabe vs observação

Fonte: Jaeger, 2015

- ii) Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e Curvas de extrapolação para avaliação econômica

Tabela A 1. Parâmetros para extrapolação das curvas (rituximabe; SLE).

Coeficientes	
Exponencial	Valores
lambda	0,005254
constante (b)	1
Lognormal	Valores
μ	2,298202
σ	1,797885
Log-logística	Valores
alfa	0,031095
gama	0,560374
Gompertz	Valores
alfa	-0,04483
beta	0,012355

Tabela A 2. Estatística AIC/BIC (rituximabe; SLE)

	df	AIC	df	BIC
reg_exp	2	-140,3598687	2	-136,93272
reg_logl	3	-239,3344882	3	-234,19377
reg_gomp	3	-305,8059168	3	-300,6652
reg_lnorm	3	-251,5046115	3	-246,3639

Extrapolação com curvas de sobrevida
(Inspeção visual)

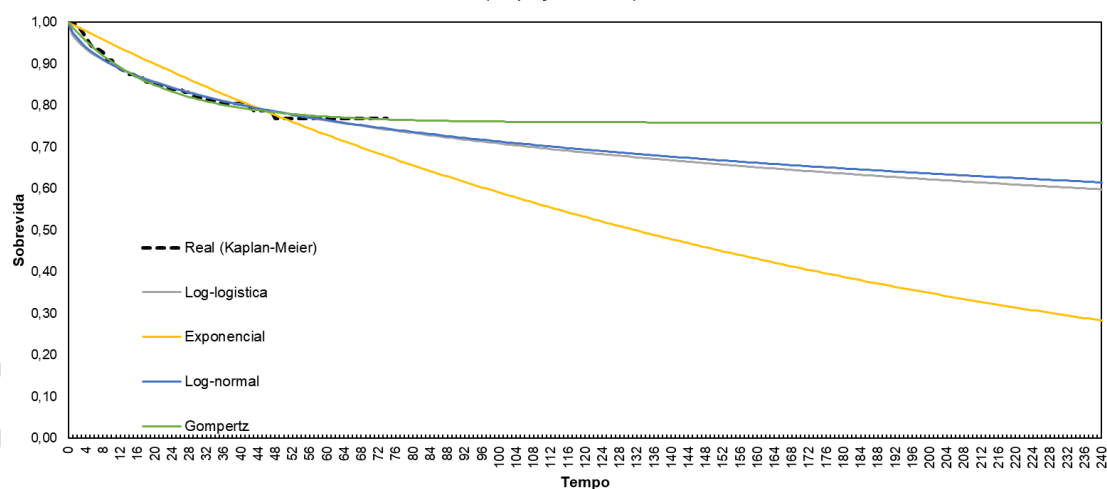


Figura A 7. Curvas de extrapolação (rituximabe; SLE)

Tabela A 3. Parâmetros para extrapolação das curvas (observação; SLE)

Coeficientes	
Exponencial	
lambda	Valores
lambda	0,007413
constante (b)	
constante (b)	1
Lognormal	
μ	Valores
μ	2,053201
σ	
σ	1,332988
Log-logística	
alfa	Valores
alfa	0,0093
gama	
gama	0,991119
Gompertz	
alfa	Valores
alfa	-0,00395
beta	
beta	0,008198

Tabela A 4. Estatística AIC/BIC (observação; SLE)

	df	AIC	df	BIC
reg_exp	2	-183,5593223	2	-180,2322
reg_logl	3	-184,2625365	3	-179,27185
reg_gomp	3	-184,8611583	3	-179,87047
reg_lnorm	3	-176,4745271	3	-171,48384

Extrapolação com curvas de sobrevida
(Inspeção visual)

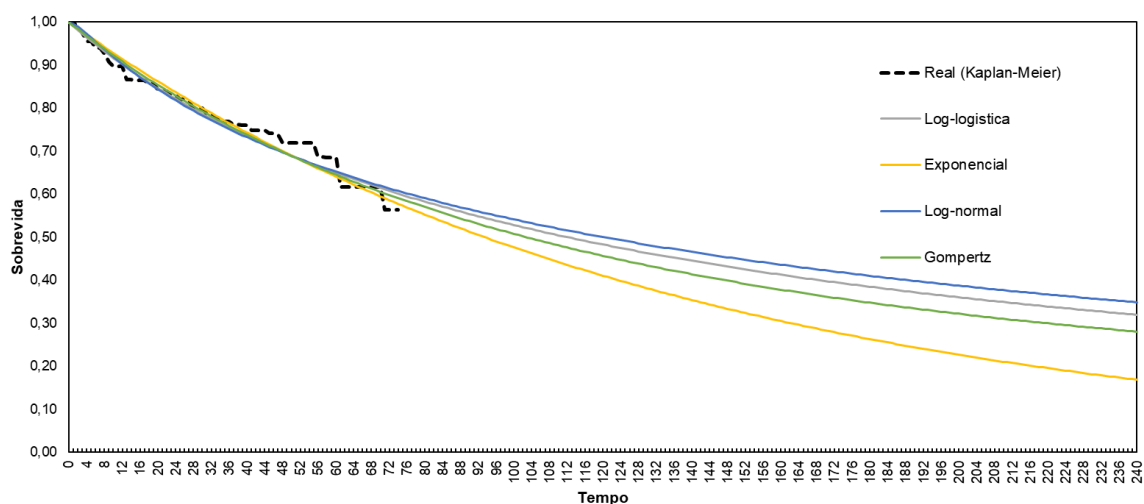


Figura A 8. Curvas de extrapolação (observação; SLE)

Tabela A 5. Parâmetros para extrapolação das curvas (rituximabe; SG)

Coeficientes	
Exponencial	
lambda	0,001564
constante (b)	1
Lognormal	
μ	2,996266
σ	1,766803
Log-logística	
alfa	0,006556
gama	0,659322
Gama generalizada	
σ	3,120058
μ	8,29001
Q	0,001

Tabela A 6. Estatística AIC/BIC (rituximabe; SG)

	df	AIC	df	BIC
reg_exp	2	-162,9257008	2	-160,057726
reg_logl	3	-187,7915328	3	-183,489571
reg_lnorm	3	-192,8433808	3	-188,541419
reg_gam_gen	4	-190,8375243	4	-185,101575

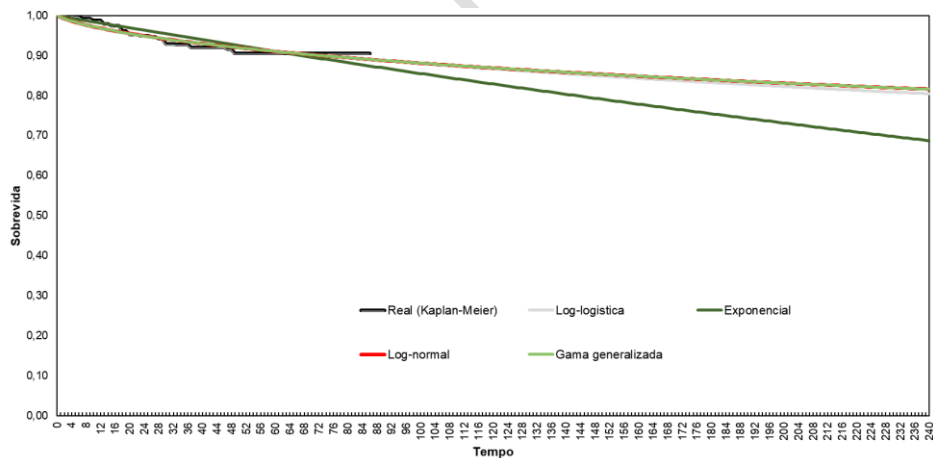


Figura A 9. Curvas de extrapolação (rituximabe; SG)

Tabela A 7. Parâmetros para extrapolação das curvas (observação; SG)

Coeficientes	
Exponencial	
lambda	0,002288
constante (b)	1
Lognormal	
μ	2,64326
σ	1,452292
Log-logística	
alfa	0,003212
gama	0,933488
Gama generalizada	
σ	2,108229
μ	6,482164
Q	0,001

Tabela A 8. Estatística AIC/BIC (observação; SG)

	df	AIC	df	BIC
reg_exp	2	-199,6998454	2	-196,70683
reg_logl	3	-205,2764402	3	-200,786918
reg_lnorm	3	-211,7783938	3	-207,288871
reg_gam_gen	4	-209,7710979	4	-203,785068

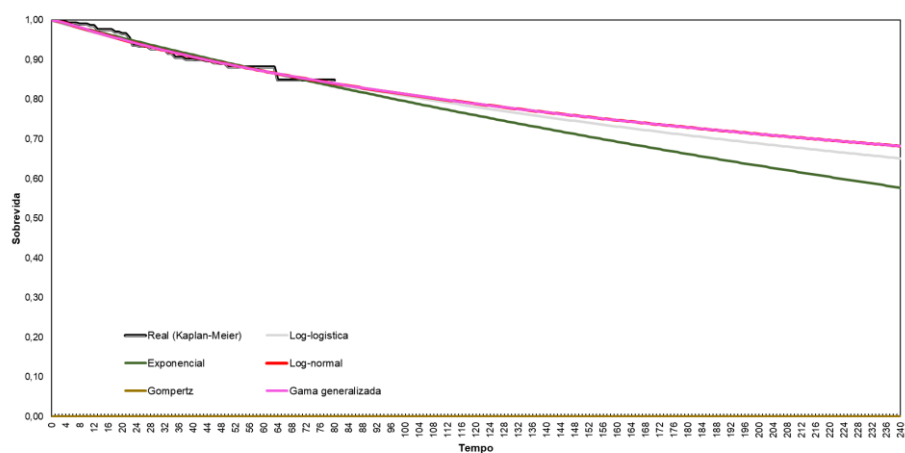


Figura A 10. Curvas de extrapolação (observação; SG)

Pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente).

i) Curvas extraídas

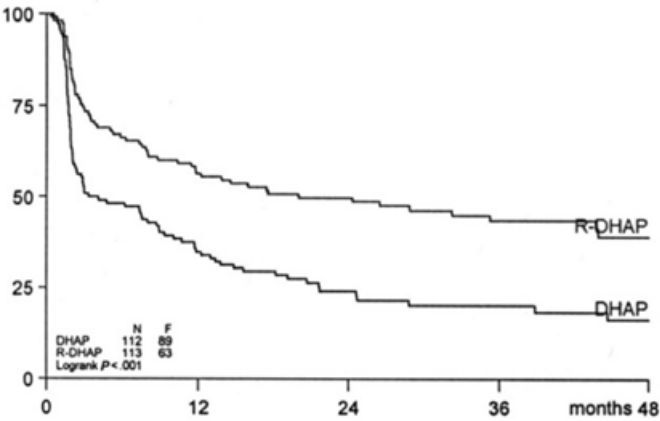


Figura A 11. SLE: rituximabe vs quimioterapia
Fonte: Vellenga (2008)

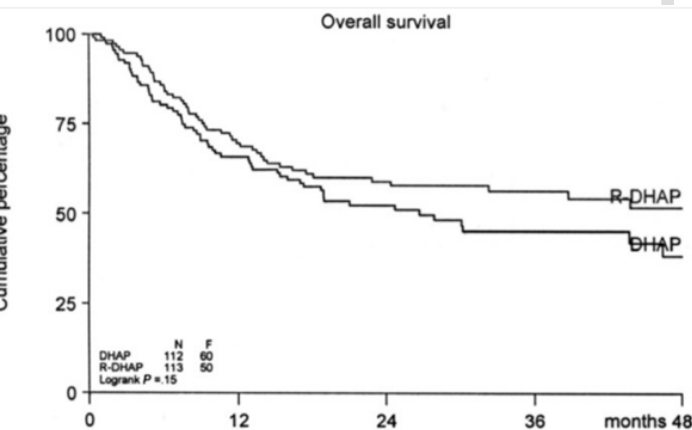


Figura A 12. SG: rituximabe vs quimioterapia
Fonte: Vellenga (2008)

ii) Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e Curvas de extrapolação para avaliação econômica

Tabela A 9. Parâmetros para extrapolação das curvas (rituximabe; SLE)

Coeficientes	
Exponencial	Valores
lambda	0,027964
constante (b)	1
Lognormal	Valores
μ	1,14
σ	1,70
Log-logística	Valores
alfa	0,177237
gama	0,560259

Weibull	Valores
lambda	0,186182
gama	0,421539
Gompertz	Valores
alfa	-0,10106
beta	0,084395
Gama generalizada	Valores
σ	2,875188
μ	3,087452
Q	0,001

Tabela A 10. Estatística AIC/BIC (rituximabe; SLE)

	df	AIC	df	BIC
reg_exp	2	-72,41147461	2	-68,669073
reg_wei	3	-204,0068605	3	-198,39326
reg_logl	3	-217,7349707	3	-212,12137
reg_gomp	3	-215,7400677	3	-210,12646
reg_lnorm	3	-223,1049825	3	-217,49138
reg_gam_gen	4	-221,0852356	4	-213,60043

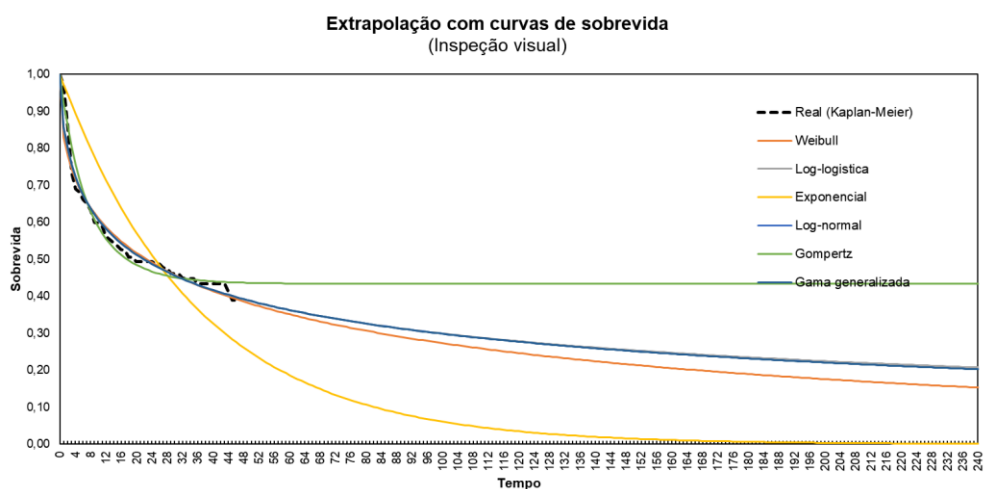


Figura A 13. Curvas de extrapolção (rituximabe; SLE)

Tabela A 11. Parâmetros para extrapolação das curvas (quimioterapia; SLE)

Coeficientes	
Exponencial	
lambda	0,070556
constante (b)	1
Lognormal	
μ	0,69
σ	1,45
Log-logística	
alfa	0,271635
gama	0,775459
Weibull	
lambda	0,305914
gama	0,48113
Gompertz	
alfa	-0,09866
beta	0,162653
Gama generalizada	
σ	2,11595
μ	1,683217
Q	0,001

Tabela A 12. Estatística AIC/BIC (observação; SLE)

	df	AIC	df	BIC
reg_exp	2	-66,07868258	2	-62,336281
reg_wei	3	-164,6823662	3	-159,06876
reg_logl	3	-181,3036627	3	-175,69006
reg_gomp	3	-169,5247415	3	-163,91114
reg_lnorm	3	-181,2811038	3	-175,6675
reg_gam_gen	4	-179,2647377	4	-171,77993

Extrapolação com curvas de sobrevida
(Inspeção visual)

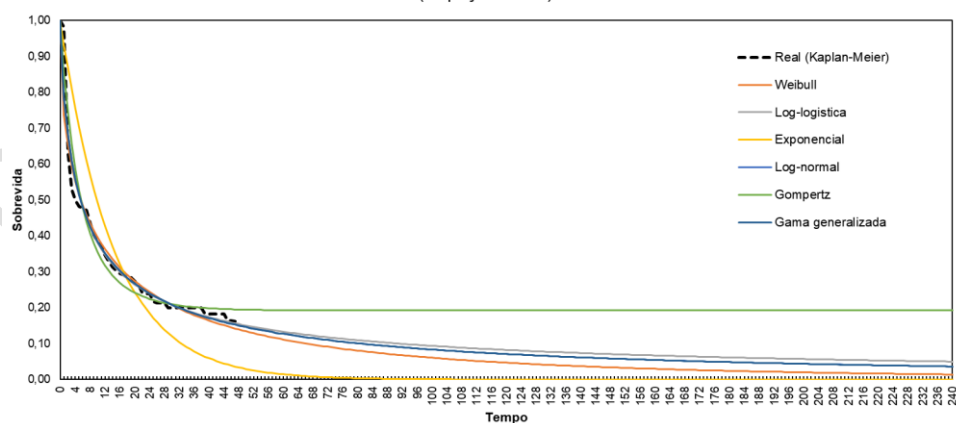


Figura A 14. Curvas de extrapolação (quimioterapia; SLE)

Tabela A 13. Parâmetros para extrapolação das curvas (rituximabe; SG)

Coeficientes	
Exponencial	Valores
lambda	0,018558
constante (b)	1
Lognormal	Valores
μ	1,53
σ	1,48
Log-logística	Valores
alfa	0,058945
gama	0,744611
Weibull	Valores
lambda	0,071025
gama	0,60138
Gompertz	Valores
alfa	-0,05527
beta	0,038613
Gama generalizada	Valores
σ	2,203746
μ	3,810277
Q	0,001

Tabela A 14. Estatística AIC/BIC (rituximabe; SG)

	df	AIC	df	BIC
reg_exp	2	-116,4181491	2	-112,675747
reg_wei	3	-169,3085091	3	-163,694906
reg_logl	3	-179,1676677	3	-173,554065
reg_gomp	3	-215,5884826	3	-209,97488
reg_lnorm	3	-186,1326276	3	-180,519025
reg_gam_gen	4	-184,1156889	4	-176,630885

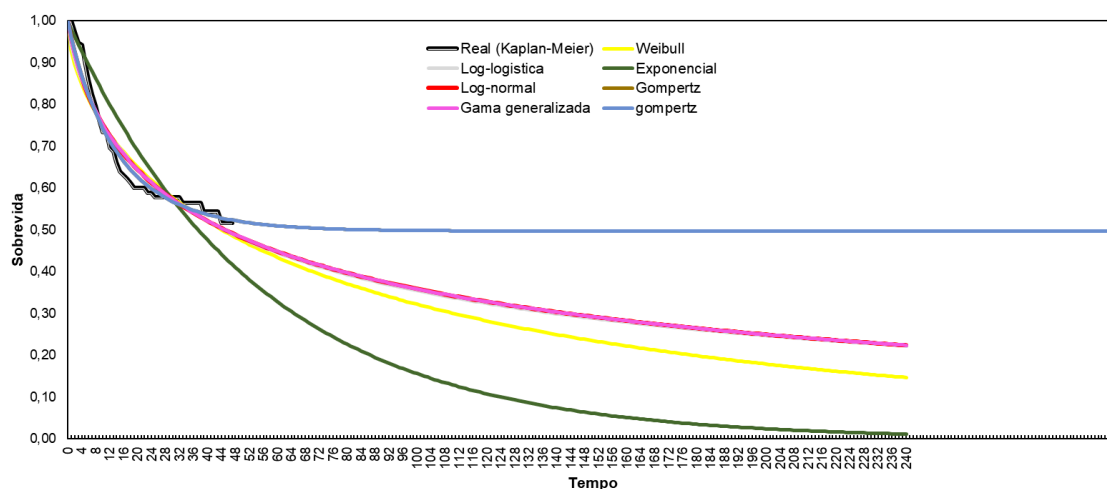


Figura A 15. Curvas de extrapolação (rituximabe; SG)

Tabela A 15. Parâmetros para extrapolação das curvas (quimioterapia; SG)

Coeficientes	
Exponencial	
lambda	0,024632
constante (b)	1
Lognormal	
μ	1,39
σ	1,39
Log-logística	
alfa	0,059408
gama	0,848957
Weibull	
lambda	0,07757
gama	0,653951
Gompertz	
alfa	-0,04423
beta	0,044291
Gama generalizada	
σ	1,920116
μ	3,325408
Q	0,001

Tabela A 16. Estatística AIC/BIC (quimioterapia; SG)

	df	AIC	df	BIC
reg_exp	2	-125,88353	2	-122,141128
reg_wei	3	-194,9213241	3	-189,307721
reg_logl	3	-216,7202988	3	-211,106696
reg_gomp	3	-255,2645752	3	-249,650972
reg_lnorm	3	-226,5776736	3	-220,964071
reg_gam_gen	4	-224,5445511	4	-217,059747

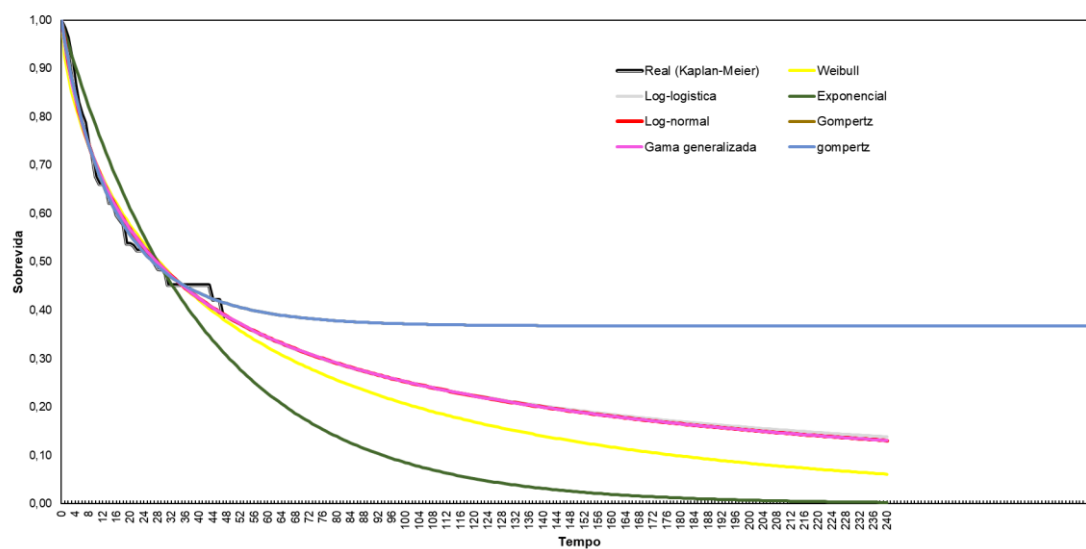


Figura A 16. Curvas de extrapolação (quimioterapia; SG)

APÊNDICE 7 – Custos detalhados utilizados no estudo de custo-efetividade

Pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha.

Quadro A 11. Recomendações de posologia das alternativas em avaliação

Alternativa	Recomendação posológica
Rituximabe	Por se tratar de uso off-label, o número de ciclos considerados foi estimado a partir dos estudos incluídos no PTC, sendo este de 12 ciclos para o caso-base (min 8; max 16). 375 mg/m ² ; superfície corporal média considerada de 1,75 m ²

Fonte: Bula (ANVISA) e estudos incluídos no PTC para a indicação proposta.

Quadro A 12. Valor unitário dos medicamentos avaliados.

Alternativa	Apresentação	Menor valor unitário/ média ponderada
Rituximabe	RITUXIMABE, DOSAGEM:10MG/ML, INDICAÇÃO:SOLUÇÃO INJETÁVEL (50 mL)	R\$ 666,68/ R\$ 568,48
	RITUXIMABE, DOSAGEM:10MG/ML, INDICAÇÃO:SOLUÇÃO INJETÁVEL (10 mL)	R\$ 170,29/ R\$ 297,78

Fonte: Banco de Preço em Saúde (BPS/SIASG) e Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF.

Quadro A 13. Custo por ciclo dos medicamentos em avaliação (estado SLE).

Alternativa	Custo do tratamento por ciclo (min; max)
Rituximabe*	R\$ 1.007,26(R\$ 906,53; R\$ 1.164,04)
Observação	R\$ 0,00
Custo de acompanhamento**	R\$ 148,51 (min R\$ 118,81; max R\$ 415,84)

Fonte dos custos: *BPS (caso base e valor min: menor valor – 10%, valor max = média ponderada BPS), ** SIGTAP e DATASUS Nota: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

Quadro A 14. Custos do estado pós-progressão por ciclo (mensal).

Procedimento	Valor
Melhores cuidados de suporte (mensal)*	R\$ 1.447,70 (R\$ 1.447,70; R\$ 4.053,56)
Complicações pós progressão**	R\$ 184,05 (R\$ 184,05; R\$ 515,34)
Custo de acompanhamento***	R\$ 148,51 (min R\$ 118,81; max R\$ 415,84)

Fonte dos custos: SIGTAP. Notas: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama; *Melhores cuidados de saúde: "03.04.06.012-7 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN GRAU INTERMEDIÁRIO OU ALTO - 3ª LINHA" (estimado a partir de DATASUS, SIA-AQ, ano de 2023, CIDs apresentados no PCDT; número médio de ciclos considerados = 4).

** 03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO e "03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO. Calculado a partir do DATASUS SIH, serviços profissionais, ano de 2023: Valor aprovado/frequência/12 meses. Entende-se que o evento não ocorra a cada ciclo, e por este motivo foi feito a ponderação pelo tempo para alcançar essa média/ciclo. *** SIGTAP e DATASUS.

Tabela A 17. Custo anual por braço de tratamento (AIO)

Custos	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Observação	R\$ 2.367,16	R\$ 2.383,39	R\$ 2.355,08	R\$ 2.332,67	R\$ 2.313,63
Rituximabe	R\$ 14.672,20	R\$ 2.185,15	R\$ 2.122,05	R\$ 2.091,41	R\$ 2.072,10

Fonte: elaboração própria. Nota: estes custos já consideram a probabilidade de progressão e óbito.

Pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente).

Quadro A 15. Recomendações de posologia das alternativas em avaliação

Alternativa	Recomendação posológica
Rituximabe	Por se tratar de uso off-label, o número de ciclos considerados foi estimado a partir dos estudos incluídos no PTC, sendo este de 3 ciclos para o caso-base (min 2; max 4). 375 mg/m ² ; superfície corporal média considerada de 1,75 m ²
Quimioterapia (considerada em ambos os braços)	03.04.06.011-9 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN GRAU INTERMEDIÁRIO OU ALTO - 2ª LINHA: R\$ 1.447,70 (três ciclos).

Fonte: Bula (ANVISA) e estudos incluídos no PTC para a indicação proposta.

Quadro A 16. Valor unitário dos medicamentos avaliados.

Alternativa	Apresentação	Menor valor unitário/ média ponderada
Rituximabe	RITUXIMABE, DOSAGEM:10MG/ML, INDICAÇÃO:SOLUÇÃO INJETÁVEL (50 mL)	R\$ 666,68/ R\$ 568,48
	RITUXIMABE, DOSAGEM:10MG/ML, INDICAÇÃO:SOLUÇÃO INJETÁVEL (10 mL)	R\$ 170,29/ R\$ 297,78

Fonte: Banco de Preço em Saúde (BPS/SIASG) e Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF.

Quadro A 17. Custo por ciclo dos medicamentos em avaliação (estado SLE).

Alternativa	Custo do tratamento por ciclo (min; max)
Rituximabe + quimioterapia*	R\$ 2.454,96 (R\$ 2.064,69; R\$ 2.901,28)
Quimioterapia**	R\$ 1.447,70 (R\$ 1.158,16; R\$ 1.737,24)
Custo de acompanhamento**	R\$ 148,51 (min R\$ 118,81; max R\$ 415,84)

Fonte dos custos: *BPS (caso base e valor min: menor valor – 10%, valor max = média ponderada BPS), ** SIGTAP e DATASUS Nota: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

Quadro A 18. Custos do estado pós-progressão por ciclo (mensal).

Procedimento	Valor
Melhores cuidados de suporte (mensal)*	R\$ 1.447,70 (R\$ 1.447,70; R\$ 4.053,56)
Complicações pós progressão**	R\$ 184,05 (R\$ 184,05; R\$ 515,34)
Custo de acompanhamento***	R\$ 148,51 (min R\$ 118,81; max R\$ 415,84)

Fonte dos custos: SIGTAP. Notas: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama; *Melhores cuidados de saúde: " 03.04.06.012-7 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN GRAU INTERMEDIÁRIO OU ALTO - 3ª LINHA" (estimado a partir de DATASUS, SIA-AQ, ano de 2023, CIDs apresentados no PCDT; número médio de ciclos considerados = 3).

** 03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO e "03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO. Calculado a partir do DATASUS SIH, serviços

profissionais, ano de 2023: Valor aprovado/frequência/12 meses. Entende-se que o evento não ocorra a cada ciclo, e por este motivo foi feito a ponderação pelo tempo para alcançar essa média/ciclo. *** SIGTAP e DATASUS.

Tabela A 18. Custo anual por braço de tratamento (AIO)

Custos	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	R\$ 21.275,44	R\$ 2.306,31	R\$ 1.751,64	R\$ 1.460,73	R\$ 1.268,29
Rituximabe + quimioterapia	R\$ 27.722,41	R\$ 1.956,22	R\$ 1.553,26	R\$ 1.328,36	R\$ 1.174,80

Fonte: elaboração própria. **Nota:** estes custos já consideram a probabilidade de progressão e óbito.

APÊNDICE 8 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

Pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha.

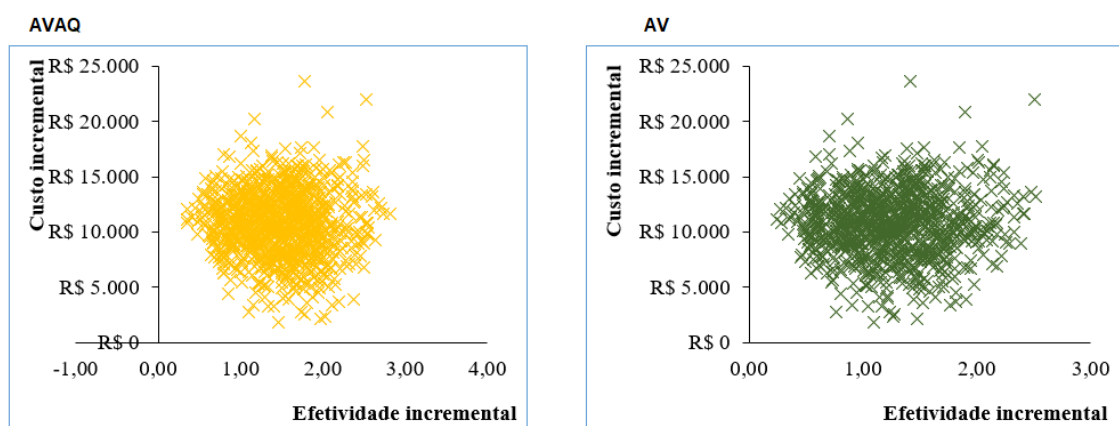


Figura A 17. Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica
Fonte: elaboração própria.

Pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente).

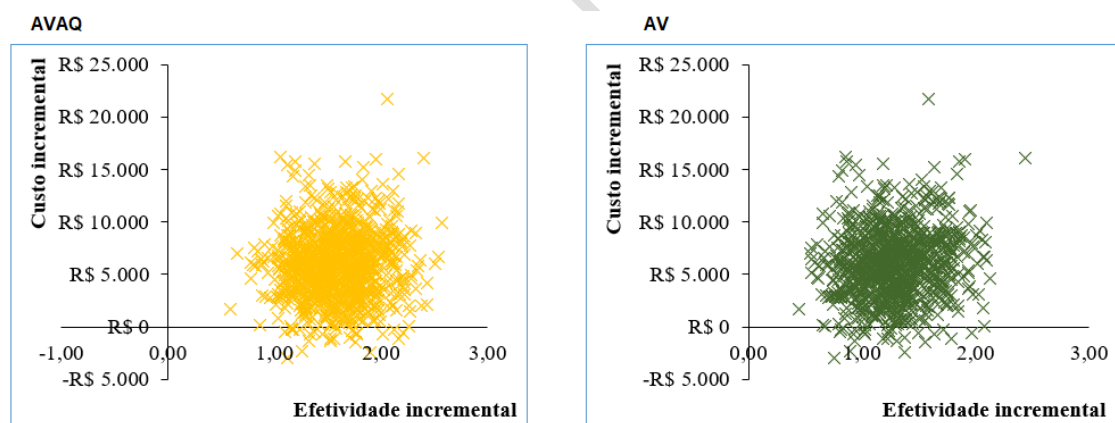


Figura A 18. Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica
Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 9 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

Os valores de custo unitário disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) refletem predominantemente os desembolsos da esfera federal, não incorporando de forma explícita a participação financeira dos entes subnacionais. Evidências oriundas do Documento de Contas da Saúde indicam que, ao longo do período de 2010 a 2014, houve crescimento progressivo da participação relativa dos estados e municípios no financiamento das ações e serviços de saúde, o que se refletiu no uso do fator de correção de 2,8 (valor referente a 2014) utilizado em avaliações econômicas conduzidas no âmbito da Conitec (quadro a seguir).

Quadro A 19. Despesas correntes do SUS com internações (milhões de reais) 2010-2014.

Esfera de governo	2010	2011	2012	2013	2014
Federal	13.195	14.174	15.061	15.905	16.801
Estadual	12.714	14.327	17.877	21.711	23.866
Municipal	3.758	4.476	5.524	5.643	6.646
Total	29.667	32.977	38.462	43.259	47.313
Fração do total correspondente ao gasto federal*	2,25	2,33	2,55	2,72	2,82

Fonte: Adaptado de Documento de Contas da Saúde. **Nota:** *Dado atualmente recomendado para uso como fator de correção para custos proveniente do SigTap.

A análise da série histórica no **Quadro A 19** sugere uma tendência consistente de crescimento anual da participação de estados e municípios no financiamento do SUS, entre 2010 e 2014 (**Figura A19**). Considerando a inexistência de dados oficiais consolidados após 2014 com o mesmo nível de detalhamento metodológico, foi realizada uma extrapolação linear da tendência observada no período disponível, com o objetivo de explorar cenários alternativos plausíveis para o ajuste dos custos unitários do SIGTAP a um contexto tripartite de financiamento. A projeção linear resultante indicou que, caso a tendência histórica se mantivesse, o fator de correção poderia atingir aproximadamente 4,7 no ano de 2026 (**Figura A20**).

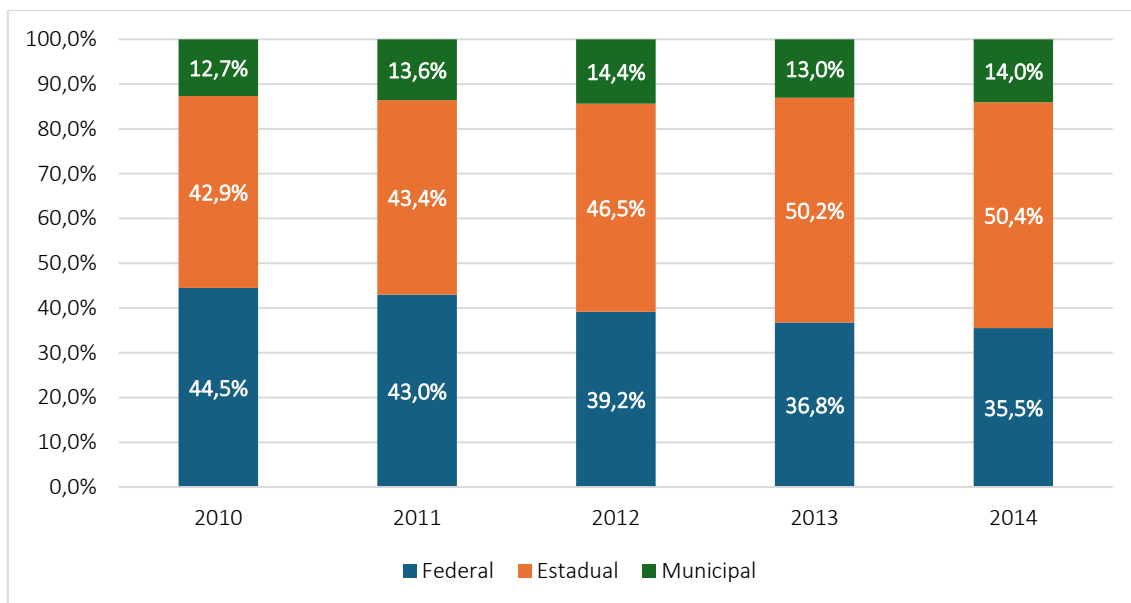


Figura A19. Participação dos entes nos gastos em saúde.

Fonte: Elaboração própria com base no Documento de Contas da Saúde.

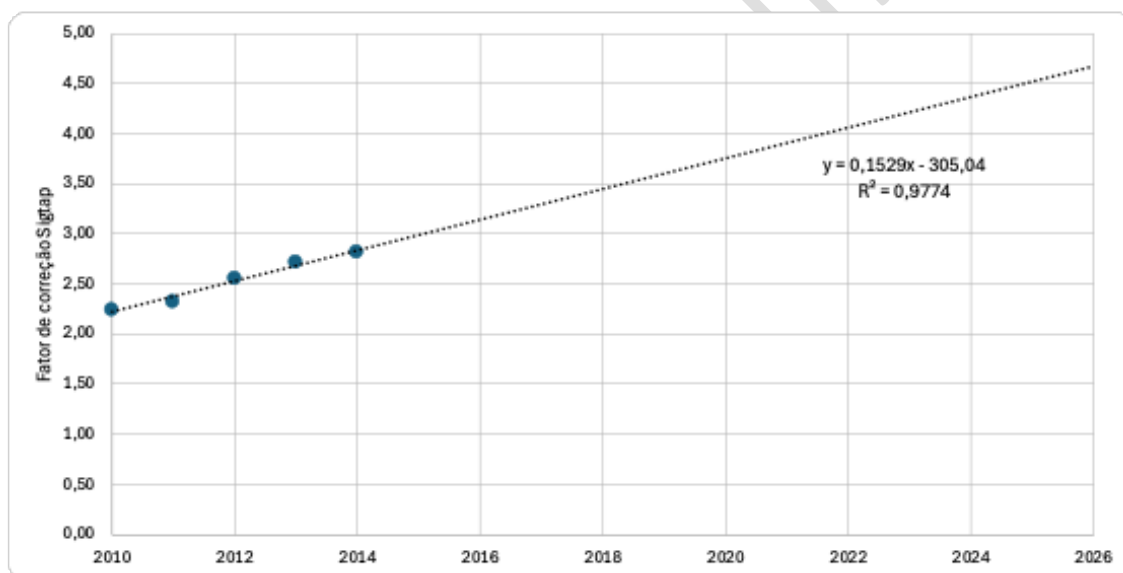


Figura A20. Projeção da participação do ente federal nos gastos em saúde.

Fonte: Elaboração própria com base no Documento de Contas da Saúde.

Dado o elevado grau de incerteza associado a projeções de longo prazo e a ausência de validação empírica para o período pós-2014, o valor extrapolado não foi adotado no caso base da análise econômica. Em vez disso, optou-se por uma abordagem conservadora e alinhada às boas práticas metodológicas, na qual o fator de correção historicamente utilizado em relatórios recentes da Conitec (2,8) foi aplicado no caso base, enquanto cenários alternativos foram explorados por meio de análise de sensibilidade determinística.

Especificamente, três cenários foram considerados: (i) ausência de fator de correção, representando o uso estrito dos valores do SIGTAP no limite inferior da DSA; (ii) aplicação do fator de correção de 2,8, refletindo a prática corrente observada em relatórios da Conitec, no caso base; e (iii) aplicação de um fator de correção máximo estimado, derivado da extrapolação linear

da série histórica, conforme descrito neste apêndice, no limite superior da DSA. Essa estratégia permite avaliar a robustez dos resultados frente a diferentes hipóteses sobre a participação financeira dos entes, sem comprometer a parcimônia do caso base nem introduzir pressupostos excessivamente especulativos na estimativa principal.

Relatório Preliminar

APÊNDICE 10 – Resultados das análises de cenário da avaliação econômica considerando PDP no preço do rituximabe

Pacientes com linfoma difuso de grandes células B em tratamento de manutenção após a primeira linha.

Os resultados da análise de custo-efetividade considerando o preço ponderado do rituximabe obtido por pregão e PDP está apresentado a seguir. Destaca-se que os demais parâmetros foram mantidos de maneira equivalente ao caso-base.

Tabela A 19. Análise de custo-efetividade (análise de cenário considerando preço ponderado do rituximabe (PDP e pregão).

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
Observação	R\$ 30.001,09	7,23	11,11
Rituximabe	R\$ 45.015,96	8,60	12,25
Incremental	R\$ 15.014,87	1,37	1,15
RCEI		R\$ 10.932,92	R\$ 13.108,27

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados dos cenários alternativos 3a e 3b da análise de impacto orçamentário (respectivamente, considerando todos os custos diretos e benefícios, e apenas custo de desembolso), isto é, considerando um *market share* mais conservado, e o custo do rituximabe ponderado pela PDP, estão apresentados abaixo.

Tabela A 20. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 3a.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos – R\$)
Cenário de referência	6.402.636	12.805.259	19.087.093	25.264.626	31.347.386	94.907.000
Cenário alternativo 1	33.682.956	44.092.281	54.210.952	64.090.327	73.751.587	269.828.103
IO incremental	27.280.320	31.287.022	35.123.859	38.825.701	42.404.201	174.921.104

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

Tabela A 21. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 3b.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos – R\$)
Cenário de referência	0	0	0	0	0	0
Cenário alternativo 1	26.926.661	31.198.972	35.409.721	R\$ 39.558.908	R\$ 43.646.533	176.740.794
IO incremental	26.926.661	31.198.972	35.409.721	39.558.908	43.646.533	176.740.794

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

Pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante ao tratamento de primeira linha (tratamento de resgate, 2ª linha e subsequente).

Os resultados da análise considerando o preço ponderado do rituximabe obtido por pregão e PDP está apresentado a seguir. Destaca-se que os demais parâmetros foram mantidos de maneira equivalente ao caso-base.

Tabela A 22. Análise de custo-efetividade (análise de cenário considerando preço ponderado do rituximabe (PDP e pregão).

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
Quimioterapia	R\$ 33.090,15	2,29	4,22
Rituximabe + quimioterapia	R\$ 40.133,01	3,82	5,46
Incremental	R\$ 7.042,85	1,53	1,23
RCEI		R\$ 4.591,55	R\$ 5.714,87

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados dos cenários alternativos 3a e 3b da análise de impacto orçamentário (respectivamente, considerando todos os custos diretos e benefícios, e apenas custo de desembolso), isto é, considerando um market share mais conservador, e o custo do rituximabe ponderado pela PDP, está estão apresentados abaixo.

Tabela A 23. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 3a.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos – R\$)
Cenário de referência	15.640.991	17.602.453	19.184.970	20.575.516	21.842.844	94.846.774
Cenário alternativo 1	18.981.533	21.411.593	23.519.762	25.466.815	27.314.471	116.694.174
IO incremental	3.340.542	3.809.141	4.334.792	4.891.299	5.471.627	21.847.400

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

Tabela A 24. Resultado do impacto orçamentário incremental para o cenário alternativo 3b.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos – R\$)
Cenário de referência	3.192.902	3.247.191	3.301.480	3.355.769	3.410.057	16.507.399
Cenário alternativo 1	5.022.590	5.418.121	5.824.023	6.240.295	6.666.937	29.171.965
IO incremental	1.829.687	2.170.930	2.522.543	2.884.526	3.256.879	12.664.566

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário

APÊNDICE 11 – Patentes

PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 02 de abril de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["\"rituximab\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Foram identificadas diversas patentes (**Tabela 1**) relacionadas à tecnologia do rituximabe e seu uso terapêutico. Após análise do escopo das reivindicações e do objeto protegido, verificou-se que as proteções remanescentes se concentram principalmente em formulações específicas (especialmente para administração subcutânea), tecnologias de aprimoramento molecular (como glicoengenharia do domínio Fc) e combinações terapêuticas.

Tabela 1. Patentes vigentes para a tecnologia rituximabe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112012005017-6	Formulação farmacêutica estável e uso de uma formulação	F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)	10/09/2030	Formulação ^(a)
BR112012004697-7	Método para purificar um polipeptídeo compreendendo uma região ch2/ch3	GENENTECH, INC. (US)	01/09/2030	Processo ^(b)
BR112012029904-2	Métodos de purificação de anticorpos monoclonais	GENENTECH, INC. (US)	25/05/2031	Formulação ^(a) , Processo ^(b)
BR112013033350-2	Imunocitocina e composição farmacêutica	CYTUNE PHARMA (FR) / INSERM (FR)	22/06/2032	Produto (macromolécula) ^(d)
BR112014019825-0	Glicoengenharia quimioenzimática de anticorpos e fragmentos fc dos mesmos	UNIVERSITY OF MARYLAND, BALTIMORE (US)	11/02/2033	Processo ^(b)
BR112014028600-0	Formulações de suspensão compreendendo anticorpo monoclonal de alta concentração, seu método de preparação, seu uso e dispositivo para sua administração subcutânea, e método para produção de um artigo de fabricação	GENENTECH, INC. (US)	17/05/2033	Formulação ^(a)
BR112015026006-3	Uso de um composto em combinação com um fármaco imunomodulador imid® para tratamento ou prevenção	SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (US)	16/04/2034	Combinação de medicamentos ^(c)

	de um câncer, composição farmacêutica e kit compreendendo os referidos compostos			
BR112016010271-1	Composição farmacêutica e uso de um anticorpo	ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP) / F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)	04/11/2034	Combinação de medicamentos ^(c)
BR112016014810-0	Antagonistas de fcγn e métodos de uso	THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (US) / ARGEX BV (BE)	23/12/2034	Produto (macromolécula) ^(d)

Formulação^(a): Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. Processo^(b): Fabricação de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes (por exemplo, processos simples de purificação/cristalização). Combinação de medicamentos^(c): Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. Produto (Macromolécula)^(d): Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). **FONTE:** Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

Não foram identificadas barreiras patentárias que impeçam diretamente a exploração do rituximabe em sua forma clássica intravenosa, amplamente utilizada no tratamento de linfomas de células B, incluindo o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), tanto em terapia de resgate quanto em esquemas de manutenção. Contudo, algumas patentes relacionadas a combinações terapêuticas podem ter impacto potencial em regimes oncológicos específicos, sem, entretanto, inviabilizar o uso do anticorpo como componente essencial do tratamento.

Adicionalmente, observa-se que as patentes historicamente associadas ao anticorpo anti-CD20 em si encontram-se expiradas ou em fase final de vigência, o que amplia a liberdade de exploração do princípio ativo no país, inclusive por meio de biossimilares já registrados na ANVISA.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 13 de abr. de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 13 de abr. de 2026.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 13 de abr. de 2026.