



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 99, DE 20 DE OUTUBRO DE 2026.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do
Linfoma Folicular.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Linfoma Folicular.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do Linfoma Folicular, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do Linfoma Folicular.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 1.051, de 10 de outubro de 2014, publicada no Diário Oficial da União n.º 197, de 13 de outubro de 2014, seção 1, pág. 669.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES

FERNANDA DE NEGRI

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO LINFOMA FOLICULAR

1. INTRODUÇÃO

Os linfomas não Hodgkin (LNH) correspondem a cerca de 2,5% de todos os tumores malignos diagnosticados no Brasil, excluindo-se o câncer de pele não melanoma. O número estimado de casos novos de linfoma não Hodgkin para o Brasil, para cada ano do triênio de 2026 a 2028, é de 12.560 casos, com risco estimado de 5,87 por 100 mil habitantes. Desse total, são estimados 6.580 casos novos em homens e 5.980 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 6,30 casos novos a cada 100 mil homens e de 5,45 a cada 100 mil mulheres¹. Inexistem dados nacionais sobre a prevalência dos diferentes subtipos de LNH, mas estatísticas internacionais apontam que aproximadamente 15% destes tumores são linfomas foliculares (LF), sendo este tipo o terceiro mais frequente. Se considerados somente os linfomas indolentes, o LF é o segundo mais comum, atrás dos linfomas de tecido linfoide associado a mucosa MALT^{2,3}. A incidência de LF aumenta progressivamente com a idade, atingindo seu pico ao redor dos 70 anos. Há uma considerável variação de acordo com a raça, etnia e geografia. A incidência deste tumor tem se mostrado estável nos Estados Unidos desde o início dos anos 2000, embora se tenha observado um pequeno aumento em outros países ocidentais e no continente asiático⁴.

O desenvolvimento do LF segue um processo biológico complexo, que dura vários anos, durante os quais o paciente não desenvolve nenhum sintoma. Normalmente, há busca de auxílio médico por adenopatias não dolorosas, que podem ter aumentado ou diminuído de tamanho, de localização predominantemente cervical ou abdominal. Em cerca de 20% das ocasiões, podem ocorrer os chamados sintomas B (febre, sudorese, perda de peso), assim como astenia ou infecções de repetição².

O LF é uma doença de história natural heterogênea, indolente, recidivante e de evolução crônica. Alguns pacientes apresentam doença indolente que não progride significativamente ao longo de várias décadas, enquanto outros pacientes podem apresentar linfadenopatia (linfonodomegalia) intermitente com períodos de remissões prolongadas ou com duração imprevisível⁵. A maior parte das pessoas com LF (90%) se apresenta ao diagnóstico com doença avançada, mas a taxa de sobrevida global (SG) em 10 anos após o diagnóstico pode superar os 80%², com a sobrevida média situando-se ao redor dos 20 anos⁶. Entretanto, entre os pacientes que recebem este diagnóstico, a principal causa de morte é pela doença⁶. Ainda que os pacientes apresentem uma sobrevida prolongada, o LF é uma doença incurável, e os pacientes, normalmente, apresentam vários episódios de recidiva durante o seguimento, com importante diminuição da esperança de vida quando há recaída precoce ou transformação para linfoma de alto grau⁷.

A identificação adenomegalias suspeitas e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde (APS) um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a uniformizar o estabelecimento de protocolos terapêuticos com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais. O Protocolo preconizará os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante. Instituições que disponham de outras tecnologias para diagnóstico, tratamento e monitoramento, fornecidos por meio de recursos próprios, podem ofertá-las de modo complementar, sem que a sua realização constitua requisito para a autorização dos medicamentos e procedimentos preconizados pelo Protocolo.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C82.0 Linfoma folicular grau I;
- C82.1 Linfoma folicular grau II;
- C82.2 Linfoma folicular grau III, não especificado;
- C82.3 Linfoma folicular grau IIIa;
- C82.7 Outros tipos de linfoma folicular;
- C82.9 Linfoma folicular não especificado.

Nota: Pacientes com diagnóstico de linfoma folicular grau IIIb (CID C82.4) devem ser tratados conforme PCDT do Linfoma Difuso de Grandes Células B.

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Diagnóstico clínico

O diagnóstico do LF deve ser estabelecido por avaliação histopatológica, incluindo análise imuno-histoquímica e morfológica, preferencialmente em material obtido por biópsia excisional de linfonodo ou de outro tecido acometido. Quando a biópsia excisional não for factível, podem ser utilizadas outras técnicas de obtenção de tecido, desde que forneçam material suficiente para avaliação da arquitetura da lesão e caracterização morfológica e imunofenotípica. As células do LF podem ser detectadas em espécimes de citologia⁹ e, nos serviços em que os testes moleculares estiverem disponíveis, estudos complementares, como reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização in situ fluorescente (FISH) ou por citometria de fluxo em alguns casos, podem auxiliar na confirmação da origem clonal em casos selecionados¹⁰. A punção aspirativa por agulha fina, isoladamente, não é suficiente para o diagnóstico e a adequada classificação do LF, por não permitir a avaliação da arquitetura e do padrão de crescimento da neoplasia, embora possa contribuir para a suspeita diagnóstica quando associada a métodos complementares^{10,11}.

No caso de recidiva ou progressão da doença, recomenda-se a obtenção de nova amostra histológica, sempre que factível, especialmente quando houver suspeita de transformação histológica para um linfoma de alto grau, habitualmente um linfoma difuso de grandes células B (LDGC-B). A técnica utilizada deve possibilitar a obtenção de material adequado para avaliação histopatológica e imuno-histoquímica. Quando houver PET-CT disponível e suspeita de transformação histológica, a escolha do sítio para biópsia pode ser orientada pela lesão de maior atividade metabólica ou considerada mais suspeita clinicamente¹⁰. Esta transformação ocorre em aproximadamente 30% a 40% dos pacientes, com uma taxa de 3% ao ano, atingindo um platô após 15 a 16 anos¹².

3.1.1. Morfologia

O LF é uma neoplasia de células B, derivadas de células de centros germinativos (fóliculo), caracterizada por padrão de crescimento folicular neoplásico, pobre em macrófagos e com zonas do manto malformadas. Centros germinativos apresentam centroblastos e centrócitos organizados em zonas bem definidas, enquanto no LF, estes centros contêm uma população monomórfica, geralmente de centrócitos, sem evidência de zoneamento.

As células entre os folículos formam o componente interfolicular do LF¹³, normalmente composta por pequenos centrócitos. Cerca de metade de todos os casos de LF apresentam acometimento da medula óssea ao diagnóstico¹⁴, constituído por agregados de tecido linfóide paratrabecular, com células exibindo a morfologia das células do centro folicular¹⁵.

De acordo com a 5ª edição da classificação de tumores hematolinfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO-HAEM5)¹⁶, o LF engloba uma família de tumores que inclui o linfoma folicular, a neoplasia folicular de células B in situ e o linfoma folicular tipo duodenal. Dentro da entidade linfoma folicular existem as seguintes subentidades:

- LF clássico, que engloba 85% dos casos;
- LF com padrão de crescimento predominantemente difuso;
- LF com características citológicas incomuns;
- LF de grandes células B.

Para fins acadêmicos, vale citar também a existência do LF tipo pediátrico, porém ele não é incidente na população englobada no escopo desta diretriz. As diretrizes deste protocolo serão focadas no tratamento da subentidade do LF clássico. A classificação WHO-HAEM5 excluiu a diferenciação em graus do linfoma folicular clássico)¹⁶. Os linfomas que anteriormente seriam classificados como IIIB hoje seriam englobados em outros subtipos de LF que não o clássico, como o LF de grandes células B¹⁷.

3.1.2. Imuno-histoquímica

O diagnóstico imuno-histoquímico do LF envolve a avaliação de expressão citoplasmática de BCL2 e BCL6, e dos marcadores de superfície celular CD10, CD19, CD20, imunoglobulina de superfície (sIg) e CD23¹⁸.

As células do LF são negativas para CD5 e CD25 e apresentam rearranjos gênicos clonais de imunoglobulinas também presentes na forma de extensas mutações somáticas¹⁹.

Os linfócitos centrofoliculares normais expressam marcadores de linhagem de células B e os antígenos CD10 e BCL6, mas são BCL2 negativos. O componente interfolicular do LF¹³ e a doença na medula óssea muitas vezes apresentam baixa expressão ou perda destes marcadores. A arquitetura folicular pode ser confirmada pela identificação da rede de células dendríticas foliculares subjacente marcadas com o CD21.

O LF de alto grau (antigo grau III, com maior quantidade de centroblastos e padrão de crescimento difuso) pode perder a expressão de CD10 e BCL2, embora permaneça com a marcação do BCL6²⁰.

3.1.3. Exames moleculares

No nível molecular, o LF apresenta uma translocação genética característica, que recoloca o gene antiapoptose BCL2 de modo adjacente a um gene promotor de imunoglobulinas, o que conduz à superexpressão da proteína BCL2. Esta translocação cromossômica t(14;18)(q32; q21) é vista em cerca de 90% dos casos²¹ e pode ser detectada por PCR ou por FISH, utilizando uma sonda para o gene BCL2²²

O rearranjo clonal do gene da imunoglobulina pode ser detectado pela genética molecular assim como o gene de fusão IGH:BCL2, que é um produto da t(14;18)²².

Em alguns casos, especialmente no LF grau III, pode haver uma translocação alternativa envolvendo o gene BCL6^{23,24}, cuja detecção não é essencial para o planejamento terapêutico.

A disponibilidade dos exames moleculares é baixa, logo o diagnóstico, normalmente, é baseado no padrão de crescimento histopatológico, imuno-histoquímica compatível e quadro clínico,

3.2. Diagnóstico diferencial

Embora o LF seja normalmente disseminado no momento do diagnóstico e indolente na sua evolução clínica, já se acreditou que a agressividade clínica e o risco de transformação para LDGC-B aumentam proporcionalmente com o número de centroblastos (“células grandes”) e a fração de células em proliferação.

Assim, o LF ainda é classificado, para fins de planejamento terapêutico e prognóstico, com base no número de centroblastos presentes no espécime patológico em alguns consensos, como o ICC (Internacional Consensus Classification), que manteve em 2022 a seguinte graduação²⁵:

- LF grau I com até 5 centroblastos por campo de grande aumento;
- LF grau II, até 15 centroblastos por campo de maior aumento;
- LF grau IIIa, acima de 15 centroblastos, com centrócitos presentes; e
- LF grau IIIb, acima de 15 centroblastos, com ausência de centrócitos^{26,27}. Apresenta perfil genético, imunofenotípico e comportamento clínico que podem ser considerados como variante folicular do LDGC-B²⁸.

Vale reforçar que a WHO-HAEM5 extinguiu a classificação acima e que o LF grau IIIb não está no escopo desta diretriz.

A identificação histológica de centroblastos pode ser desafiadora; a contagem do número absoluto de centroblastos de um campo de alta potência x40, em 10 folículos, é morosa e propensa a erro. Assim, na WHO-HAEM5, a graduação do LF clássico foi tornada opcional após discussão sobre a baixa reprodutibilidade da contagem de centroblastos (influenciada por amostragem, definição morfológica e métodos de enumeração) e sobre a relevância prognóstica limitada da graduação para a escolha do tratamento²⁵.

Casos difíceis incluem aqueles com morfologia atípica, sem arquitetura folicular ou nos quais a imunexpressão de BCL2 é negativa. Biópsias por agulha podem obter espécimes que consistem apenas de áreas difusas do LF ou predominantemente do componente interfolicular. Assim, é recomendável que os casos sejam submetidos à revisão central de rotina por perito em hematopatologia.

O diagnóstico diferencial do LF inclui a doença/linfoma de Hodgkin (DH) com predominância linfocitária, leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma de células do manto (LCM) e linfoma de zona marginal (LZM). Os nódulos linfocitários na DH podem conter linfócitos pequenos e dispersos, em vez de apresentar células centrofoliculares. A LLC cursa com infiltrados linfocitários B que são CD5, CD23 e CD10 positivos e negativos para BCL6. O LCM tem uma aparência monomórfica, e as células expressam CD5 e ciclina D1. O LZM nodal pode infiltrar os folículos pré-existentes, podendo ser necessário o uso de métodos moleculares para se excluir uma translocação BCL2²⁸. Na indisponibilidade dos exames moleculares, novas biópsias podem ser necessárias para aumentar a precisão diagnóstica. No exame de medula óssea, a infiltração linfocitária paratrabecular está normalmente associada com o LF, mas também tem sido descrita nos casos de LZM e LCM. No entanto, estas condições apresentam estruturas foliculares com centro germinativo normal²⁸.

O LF em áreas extranodais pode formar lesões linfoepiteliais²⁹, assemelhando-se ao MALT. Contudo, o linfoma MALT é CD10 e BCL6 negativo e não apresenta translocação envolvendo BCL2 aos métodos moleculares³⁰, apesar de poder apresentar áreas de proliferação de células dendríticas foliculares que podem mimetizar o LF.

Também é importante observar o padrão folicular e paratrabecular do acometimento medular pelo LF. A presença de pequenos agregados linfoides no interstício associada à ausência de envolvimento paratrabecular indica uma natureza benigna²⁹.

4. ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

A avaliação após o diagnóstico de LF deve permitir a determinação do estágio tumoral, pela correta identificação dos sítios e volumes de doença, e a aplicação de sistemas de escores prognósticos, que fornecem uma base racional para o tratamento.

4.1. Estadiamento

O estadiamento do LF deve ser realizado de acordo com a classificação de Lugano, que utiliza uma modificação do sistema de Ann Arbor para descrição da extensão anatômica da doença. O sistema classifica a doença nos estágios I a IV, sendo os estágios I e II geralmente considerados doença limitada e os estágios III e IV doença avançada. Para fins de definição da

estratégia terapêutica, os estágios I e II não bulky são geralmente considerados doença limitada e os estágios III e IV, doença avançada. O estágio II bulky pode ser considerado doença limitada ou avançada, de acordo com a histologia e outros fatores prognósticos ³¹.

- **Estágio I:** acometimento de um único linfonodo ou grupo de linfonodos adjacentes (I) ou de um único sítio extranodal, sem acometimento nodal (IE).
- **Estágio II:** acometimento de dois ou mais grupos linfonodais do mesmo lado do diafragma (II), podendo haver extensão extranodal contígua limitada (IIE).
- **Estágio II bulky:** estágio II com presença de doença bulky. A doença em estágio II bulky pode ser considerada limitada ou avançada para fins de tratamento, de acordo com a histologia e outros fatores prognósticos.
- **Estágio III:** acometimento de grupos linfonodais em ambos os lados do diafragma, podendo incluir acometimento esplênico.
- **Estágio IV:** acometimento extranodal adicional difuso ou disseminado, como medula óssea, fígado ou pulmão, com ou sem acometimento linfonodal associado.

A presença de doença bulky deve ser registrada, incluindo a maior dimensão da massa tumoral à TC. No linfoma folicular, o ponto de corte de 6 cm tem sido utilizado para caracterização de doença bulky, embora não exista um limiar de tamanho universalmente validado. As designações A e B não são utilizadas para o estadiamento do linfoma folicular, embora a presença de sintomas constitucionais deva ser registrada e considerada na avaliação clínica do paciente ³¹.

4.2. Estratificação prognóstica

Na avaliação clínica das pessoas diagnosticadas com LF é útil computar o Índice Prognóstico Internacional do LF (FLIPI) e o Índice Prognóstico PRIMA (PRIMA-PI) ³².

Segundo o FLIPI, deve-se somar 1 ponto para cada fator de risco presente, quais sejam:

- Idade acima de 60 anos;
- LF estágio III ou IV;
- Nível de hemoglobina menor que 12 g/dL;
- Nível de desidrogenase láctica (DHL) acima do limite superior da normalidade;
- Presença de quatro ou mais sítios nodais de doença.

Considerando o uso do escore FLIPI, o paciente pode se inserir em uma das seguintes categorias de risco:

- Baixo risco (escore 0 ou 1) – taxa de sobrevida em 10 anos estimada em 70%;
- Risco intermediário (escore 2) – sobrevida em 10 anos estimada em 50%; e
- Alto risco (escore 3, 4 ou 5) – sobrevida em 10 anos estimada em 35%.

Já o PRIMA-PI foi criado usando dados de LF avançado, tratados com quimioimunoterapia inicial, com ou sem manutenção com rituximabe ^{33,34}. Esse modelo prognóstico utiliza como escore a beta-2 microglobulina e o envolvimento da medula óssea para identificar grupos com diferentes sobrevidas livres de progressão (SLP) após o tratamento com quimioimunoterapia:

- Alto Risco: beta-2 microglobulina > 3 mg/L; SLP em 5 anos de 37%;
- Risco intermediário: beta-2 microglobulina ≤ 3 mg/L com envolvimento de medula óssea; SLP em 5 anos de 55%;
- Baixo Risco: beta-2 microglobulina ≤ 3 mg/L sem envolvimento de medula óssea; SLP em 5 anos de 69%;

O PRIMA-PI avaliou também paciente tratados com rituximabe sem quimioterapia, com ou sem alfa interferona ³⁵, analisando sobrevida livre de recaída (SLR) e Sobrevida Global (SG):

- Alto Risco PRIMA-PI – SLR em 5 anos de 17% e SG de 78%;
- Risco intermediário PRIMA-PI – SLR em 5 anos de 29% e SG de 91%;

- Baixo Risco PRIMA -PI- SLR em 5 anos de 41% e SG de 95%.

A utilização do PRIMA-PI pode ser prejudicada pela obrigatoriedade da realização de biópsia de medula óssea, exame que nem sempre é necessário no diagnóstico e estadiamento da doença, principalmente, nos quais o diagnóstico de doença avançada já é presente mesmo sem a avaliação medular.

Outros modelos prognósticos podem ser usados, como o escore FLIPI2, que propõe a substituição de três fatores de risco do escore FLIPI - estágio tumoral, nível de DHL e número de sítios nodais - pela dosagem de beta-2 microglobulina, infiltração de medula óssea e maior diâmetro linfonodal³⁶.

Mesmo tendo sido elaborado a partir de dados clínicos de pacientes tratados antes da introdução do rituximabe nos esquemas de tratamento³⁷, o escore FLIPI permanece com capacidade de discriminação prognóstica para pacientes que receberam esquemas de quimioterapia com esse medicamento, como o R-CHOP^{38,39}.

Um importante marcador prognóstico é a progressão da doença em até 24 meses após o início do tratamento (ou “POD24”), associada a prognóstico desfavorável e menor sobrevida global. Este marcador foi validado em um *pool* de análise internacional com mais de 5.000 pacientes e foi associado a uma SG menor (SG em 5 anos de 71% versus 94%)⁴⁰.

4.3. Exames complementares

Tomografia computadorizada (TC)

A tomografia computadorizada (TC) é o exame de escolha para avaliar a extensão da doença no LF⁴¹. O exame por TC deve incluir o pescoço, tórax, abdome e pelve e se estender a partir da base do crânio para a sínfise púbica. Imagens do Sistema Nervoso Central (SNC) não são realizadas rotineiramente. O exame requer a administração oral de contraste para diferenciar entre alças intestinais e massas nodais abdominais e entre os vasos sanguíneos e os nódulos linfáticos, podendo aumentar a sensibilidade para a detecção de doença extranodal no fígado e no baço.

A TC pode ser usada para identificar o tipo de lesão mais apropriado para biópsia e para auxiliar o radiologista na localização de lesões durante biópsias percutâneas por agulha. Assim, TC de pescoço, tórax, abdome e pelve, com uso de contraste intravenoso sempre que não haja contraindicação médica, devem ser realizadas após o diagnóstico, para estadiamento.

Ressonância magnética (RM)

A RM é o exame de imagem de escolha quando há suspeita de acometimento do SNC por LF, incluindo o cérebro, medula espinhal e leptomeninges, casos em que se faz necessário complementar o diagnóstico por meio do exame citológico do líquido.

A infiltração do SNC por LF com manifestações clínicas é um evento incomum, tardio na história natural da doença, ocorrendo em até 3% dos casos^{42,43}. O uso de contraste intravenoso (gadolínio) aumenta a sensibilidade do exame e deve ser considerado em pacientes com um elevado risco de apresentar a doença no SNC e em que uma RM anterior não apontou a presença de LF⁴¹.

Ultrassonografia (US)

A US é de valor limitado no estadiamento de LF. Ela permite avaliar linfonodomegalia cervical, em torno do eixo celíaco, hilo esplênico, porta hepática e nas regiões inguinais, podendo demonstrar doença no fígado e no baço. No entanto, todo o retroperitônio, mediastino e espaço retrofaríngeo não podem ser avaliados.

Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)

O exame de imagem funcional por meio de tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodeoxiglicose (PET-CT) é uma técnica que pode substituir o uso da TC no estadiamento de pacientes com LF e é o exame de imagem de preferência para o estadiamento^{44,45}.

Há evidências de que a maioria dos sítios de doença no LF é visualizada na PET-CT, independentemente do grau histopatológico, o que pode permitir, em comparação com TC, maior precisão na definição da extensão da doença nodal e a detecção de locais inesperados de acometimento extranodal^{45,46}.

Recomenda-se a realização da PET-CT para confirmar a doença localizada em estágio I/II antes do início da radioterapia no local envolvido²⁰. A PET-CT apresenta maior sensibilidade que a TC para identificação de sítios nodais e extranodais adicionais, reduzindo o risco de subestimar a extensão da doença e de indicar tratamento localizado a pacientes com doença mais disseminada²¹. Na impossibilidade de realização da PET-CT em tempo oportuno, a decisão terapêutica poderá ser individualizada, considerando o estadiamento obtido pelos métodos de imagem disponíveis, incluindo a TC, as características clínicas do paciente e o julgamento da equipe assistente. Achados suspeitos de acometimento adicional identificados nesses exames, incluindo adenomegalias suspeitas, devem ser considerados na definição do estágio e da estratégia terapêutica e, quando necessário, submetidos à avaliação complementar. Nessas situações, deve-se considerar a possibilidade de subestadiamento na ausência da PET-CT, especialmente quando houver intenção de tratamento localizado com finalidade curativa.

O método tem um valor limitado para a detecção de LF na medula óssea e não substitui para esta finalidade a biópsia deste tecido^{45,47,48}. Ainda, a PET/CT não permite avaliar acometimento intestinal, dada a captação de glicose pelo tecido normal deste órgão⁴⁸. Portanto, os resultados da PET-CT não devem ser usados exclusivamente para decisões sobre o tratamento. Outra funcionalidade do exame é avaliar resposta ao tratamento e a presença de doença residual após o tratamento, condição que confere um pior prognóstico ao paciente^{49,50}.

Exames laboratoriais

Outros exames complementares podem auxiliar no planejamento terapêutico, seja como parte do estadiamento e da avaliação prognóstica, seja para identificação de condições clínicas relevantes e comorbidades. Entre os exames que podem ser considerados, conforme a avaliação clínica, incluem-se^{36,51,52}:

- Avaliação do padrão de doença cardíaca, respiratória ou outra condição clínica relevante, para determinar a aptidão do paciente para um tratamento específico;
- Hemograma, se possível com imunofenotipagem por citometria de fluxo quando houver linfocitose;
- Bioquímica sérica: dosagem de ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, albumina, ácido úrico e fosfato, aminotransferases/transaminases, bilirrubinas, gamaglutamiltransferase e DHL;
- Dosagem sérica de beta-2 microglobulina e imunoglobulinas;
- Eletroforese de proteínas séricas, com avaliação de componente monoclonal;
- Testes sorológicos para a hepatite B e C;
- Teste sorológico para HIV;
- Teste sorológico para HTLV;
- Teste sorológico para sífilis;
- Teste de gravidez, nas mulheres em idade fértil.

Exames citogenéticos ou moleculares de medula óssea não devem ser considerados como parte da rotina clínica, mas podem ser úteis onde houver incerteza diagnóstica. O exame de imunofenotipagem da medula óssea é útil para detecção de pequeno envolvimento (baixa carga tumoral) pelo linfoma.

Mulheres e homens em idade reprodutiva devem receber aconselhamento sobre os possíveis efeitos do tratamento na fertilidade^{53,54}.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Estão incluídos neste Protocolo pacientes adultos (18 ou mais anos de idade) com suspeita ou diagnóstico confirmado por exame histopatológico.

Nota: Pacientes menores de 18 anos diagnosticados com LF devem ser avaliados e tratados segundo protocolos institucionais de oncopediatria.

Para o uso de lenalidomida, serão incluídos os pacientes com linfoma folicular recidivado ou refratário, que preencha um dos seguintes critérios:

- Do sexo masculino; OU
- Mulheres em idade não reprodutiva; OU
- Mulheres em idade reprodutiva que estejam usando dois ou mais métodos contraceptivos de alta sensibilidade por, pelo menos, 1 mês antes do início do tratamento e com teste de gravidez negativo pré-início de tratamento. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos pelo menos até 1 mês após o término do tratamento.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado.

7. TRATAMENTO

As alternativas terapêuticas do LF são orientadas conforme a classificação e estadiamento do tumor descritos anteriormente (seções 3.2 e 4.1 deste PCDT). Este Protocolo descreve as condutas a serem aplicadas aos pacientes com LF clássico ou graus I, II ou IIIa. Apesar de ainda não haver código da CID-10 específico para o linfoma folicular de grandes células B (antigo LF grau IIIb), esses pacientes devem ser tratados conforme aqueles com LDGC-B, uma vez que este LF se comporta biologicamente como tal ⁵³⁻⁵⁶.

De maneira geral, por se tratar de uma condição indolente em grande parte dos casos, o tratamento antineoplásico pode ser necessário apenas para pacientes com sintomas ou sinais de progressão rápida da doença. Uma vez que os períodos de remissão podem ter duração variável e imprevisível, alguns pacientes podem ser monitorados por um período variável sem precisar de tratamento. No entanto, é importante lembrar que cerca de 20 a 30% dos pacientes podem falecer devido à transformação do LF em linfoma de alto grau ou complicações clínicas decorrentes da doença⁷.

Os tratamentos preconizados neste Protocolo são baseados na literatura científica atual, levando em conta as tecnologias com indicação relacionada ao LF aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e recomendados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) – com a exceção de casos excepcionais, para os quais se admitiu o uso *off-label*, tido como consagrado na prática clínica – e que demonstram impacto na história natural da doença, com o objetivo principal de reduzir a mortalidade relacionada ao linfoma folicular.

Este PCDT abordará os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão disponíveis como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento, ressaltando-se que a ordem de apresentação não implica em ordem de preferência de uso. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

7.1. Cuidado Oncológico Integral

O cuidado ao paciente com câncer deve considerar o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, sempre que possível, a finalidade curativa. Para tal, é necessária uma perspectiva integral que transcenda o tratamento antineoplásico focado estritamente no controle da doença. Para assegurar a qualidade de vida, a adesão terapêutica e a preservação da dignidade humana, a assistência oncológica deve ser baseada no cuidado centrado na pessoa, reconhecendo o indivíduo em suas dimensões biológica, psíquica, social e existencial.

As condutas e decisões terapêuticas devem considerar os objetivos do cuidado, a qualidade de vida e a funcionalidade, respeitando os valores, as preferências, as prioridades e o contexto de vida de cada paciente. Assim, é fundamental um plano de cuidado individualizado, definido a partir de uma decisão compartilhada, ou seja, equipe assistente e paciente definem juntos os caminhos terapêuticos. Esse plano deve focar na manutenção, sempre que possível, da capacidade do indivíduo de realizar suas atividades pessoais, sociais e profissionais, promovendo autonomia e reintegração à rotina.

A comunicação deve ser acessível, empática e antecipada sobre o diagnóstico, potenciais eventos adversos e consequências temporárias ou permanentes decorrentes das intervenções (cirúrgicas, radioterápicas ou sistêmicas), como infertilidade, cardiotoxicidade, entre outros. Esse diálogo transparente capacita o paciente a exercer sua autonomia e a se preparar, física e emocionalmente, para o itinerário terapêutico.

O cuidado deve ser ofertado por meio de uma equipe multiprofissional em todas as fases da doença, integrando a APS e os serviços especializados. Quando o serviço não dispuser dos recursos necessários, deve-se ofertar o Tratamento Fora de Domicílio (TFD) de modo a garantir a continuidade assistencial.

O controle de sintomas e a mitigação dos impactos multidimensionais do câncer requerem monitoramento contínuo e proativo. A avaliação e o controle da dor, a abordagem da fadiga relacionada ao câncer e o gerenciamento adequado dos eventos adversos são fundamentais. Da mesma forma, o suporte nutricional e o acompanhamento psicológico contínuo devem integrar a rotina assistencial, reduzindo a morbidade, minimizando o impacto emocional do diagnóstico e auxiliando no enfrentamento da ansiedade, da depressão e do sofrimento psíquico que costumam acompanhar a jornada oncológica. De forma complementar ao tratamento, as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) podem compor o rol de ações e intervenções voltadas ao cuidado de indivíduos.

Para preservar a funcionalidade e mitigar possíveis limitações funcionais, a reabilitação, envolvendo fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, entre outras, deve ser iniciada o quanto antes.

Ainda, considerando o seu impacto físico e emocional em todo o núcleo familiar, a equipe assistente deve ofertar suporte informativo, psicológico e orientação contínua aos familiares e cuidadores.

7.1.1. Cuidados paliativos

Cuidados paliativos consistem, segundo a *International Association for Hospice & Palliative Care* (IAHPC), em “cuidados holísticos ativos, ofertados a pessoas de todas as idades que se encontram em intenso sofrimento relacionado à sua saúde, proveniente de doença severa, especialmente aquelas que estão no final da vida⁵⁷. Seu objetivo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, suas famílias e seus cuidadores.

Em consonância, a Política Nacional de Cuidados Paliativos (PNCP) estabelece princípios que orientam a organização e a oferta dessa abordagem no SUS, reafirmando a valorização da vida e o reconhecimento da morte como um processo natural⁵⁸. Entre eles, destacam-se o respeito à autonomia, valores, crenças e práticas culturais e religiosas da pessoa; a oferta precoce e contínua dos cuidados paliativos ao longo do curso da doença, de forma integrada ao tratamento; o reconhecimento e o controle do sofrimento em suas dimensões física, psicoemocional, espiritual e social, centrado na pessoa e em sua família e a atuação de equipes multiprofissionais em caráter interdisciplinar.

O controle de sintomas físicos constitui componente essencial dessa abordagem e deve ser realizado de forma contínua e centrada na pessoa, por meio sua da identificação e tratamento. A dor pode ser um sintoma em pacientes com neoplasias e seu

controle adequado está associado à melhor qualidade de vida desses pacientes. Assim, em qualquer etapa do tratamento, deve-se oferecer o acesso às estratégias medicamentosas e não medicamentosas disponíveis no SUS para controle da dor, conforme preconizado no PCDT da dor crônica vigente, ou em documentos congêneres publicados pelo Ministério da Saúde. Além das estratégias medicamentosas e não medicamentosas, considerando as particularidades da doença, deve-se ter especial atenção à necessidade de ajuste de doses, monitoramento de eventos adversos e revisão periódica das prescrições. Avaliar e conduzir apropriadamente, e em paralelo, sintomas físicos, tais como a dor, bem como aqueles de fundos psicológicos, sociais e espirituais, que impactam a qualidade de vida das pessoas, é parte do escopo dos cuidados paliativos.

Nesse contexto, os cuidados paliativos configuram-se como uma abordagem aplicável a todos os espaços de cuidado e níveis de atenção à saúde. Não se restringem à atuação de equipes especializadas, devendo ser incorporados às práticas dos diferentes profissionais e pontos da Rede de Atenção à Saúde (RAS), conforme suas competências e a complexidade das necessidades identificadas. Assim, a articulação entre os níveis de atenção, por meio de fluxos pactuados, comunicação efetiva e referência adequada, é essencial para garantir a continuidade e a integralidade do cuidado.

O modelo integral de cuidados paliativos evidencia a articulação dinâmica entre as terapêuticas modificadoras da doença e a abordagem paliativa ao longo do percurso de adoecimento, podendo ser desenvolvidos de forma concomitante. À medida que a doença evolui e a efetividade dos tratamentos curativos diminui, a abordagem paliativa é progressivamente ampliada, incluindo o apoio à pessoa em cuidados paliativos e seus familiares e cuidadores, com acompanhamento também no período de luto.

Nesse sentido, o Planejamento Antecipado de Cuidados também é parte essencial dessa abordagem, auxiliando a elaboração de um plano terapêutico em consonância com os objetivos de cuidado, valores e preferências da pessoa⁵⁹.

7.1.2. Cuidado Farmacêutico

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

7.2. Doença em estágio inicial (estágios I e II contíguo)

É importante obter tanta informação quanto possível para excluir o diagnóstico de doença avançada, que resultaria em mudança no planejamento terapêutico. O índice FLIPI também deve ser registrado nesse grupo de indivíduos para fins prognósticos, não devendo ser utilizado isoladamente para determinar o início do tratamento⁶⁰.

Radioterapia

O LF é uma doença radiosensível e a irradiação linfonodal é o tratamento padrão nos estágios iniciais. Relatos na literatura confirmam altas taxas de resposta, com cerca de 80% dos pacientes obtendo controle da doença por 5 e 10 anos. Assim, a radioterapia pode ser uma alternativa terapêutica curativa se usada isoladamente^{61,62}. Quando ocorre, a recaída se dá usualmente do lado de fora do campo irradiado^{63,64}.

A dose recomendada é de 4 a 24 Gy em 12 frações. O volume padrão deve incluir somente a região dos gânglios acometidos pela enfermidade (*involved-field*). Doses mais baixas, como 4 Gy em duas frações, são empregadas para palição ou retratamento⁶⁵⁻⁶⁷.

Espera vigilante (*Watch and wait*)

A radioterapia constitui o tratamento de escolha para pacientes com doença localizada. Entretanto, a espera vigilante pode ser considerada em situações selecionadas, especialmente se há preocupações com eventos adversos da irradiação do campo envolvido, como preservação da fertilidade em mulheres jovens, ocorrência de xerostomia ou a manutenção da capacidade funcional de idosos frágeis⁶⁸.

Quimioterapia e radioterapia

Como a maioria das recaídas ocorre fora do campo de radiação e em até 50% dos pacientes, alguns indivíduos podem se beneficiar de uma terapia sequencial (quimioterapia e radioterapia).

Apesar de escassos, dados da literatura parecem sugerir que diferentes condutas de tratamento inicial para pacientes com LF em estágio I (espera vigilante, radioterapia, quimioterapia e radioterapia, mono- ou poliquimioterapia com rituximabe) apresentam resultados clínicos semelhantes^{3,69}. Todavia, considerando o risco aumentado de mielodisplasia relacionada à terapia e de neoplasias secundárias observado após terapias intensivas, recomenda-se cautela na indicação de terapia sistêmica para indivíduos com LF em estágio inicial.

Em pacientes em estágios I ou II contíguo nos quais a radioterapia não seja viável ou que apresentem indicação de tratamento sistêmico, este deve seguir as recomendações estabelecidas para a doença em estágios avançados (não contíguo II-IV).

7.3. Doença em estágio avançado (estágios não-contíguo II-IV)

Como descrito anteriormente, os pacientes com diagnóstico de LF podem ser apenas acompanhados, sem necessidade de quimioterapia antineoplásica até a ocorrência de sintomas, sinais de aumento da massa tumoral ou acometimento da função de outro órgão, extralinfático, pelo linfoma, cujos critérios serão descritos a seguir. Na ausência dessas condições, a conduta recomendada é a espera vigilante, com avaliações clínicas periódicas^{67,69,70}.

7.3.1 Paciente assintomático

Espera vigilante

Estudos demonstraram que a espera vigilante é capaz de adiar o início da terapia sistêmica por 2 a 3 anos, e que o tratamento imediato de pacientes com LF em estágio avançado, quando assintomáticos, não é superior à espera vigilante em termos de sobrevida global e sobrevida específica⁷⁰⁻⁷². Além disso, pacientes que ficam apenas sob observação não apresentam maior risco de transformação para linfoma de alto grau durante o seguimento, em comparação com aqueles que iniciam o tratamento imediatamente^{60,70}. Assim, há pouca justificativa para o tratamento imediato de pacientes com LF avançado assintomáticos.

Todavia, para alguns pacientes, a espera vigilante pode ensejar risco de sofrimento psicológico, por terem conhecimento de uma doença maligna em estágio avançado sem que recebam tratamento específico. Assim, a introdução da terapia sistêmica deve ser realizada conforme decisão médica para casos selecionados.

Em junho de 2024, os membros da Conitec se reuniram na 130ª Reunião Ordinária e deliberaram pela não incorporação do rituximabe em monoterapia para pacientes com LF assintomático, independente do estágio inicial. Logo, o uso do rituximabe nessa condição terapêutica não é recomendado neste PCDT.

7.3.2 Paciente sintomático

Os critérios do *Groupe d' Etude des Lymphomas Folliculaires* (GELF)⁷³ são amplamente utilizados para auxiliar na identificação dos pacientes com necessidade de tratamento sistêmico:

- Grande carga tumoral: maior massa nodal ou extranodal com maior diâmetro acima de 7 centímetros, pelo menos três sítios locais nodais com um diâmetro maior que 3 centímetros;
- Presença de sintomas sistêmicos (sintomas B);
- Esplenomegalia sintomática maior que 16 cm;
- Derrame pleural ou ascite;
- Leucemização da doença com mais de $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ linfócitos clonais em sangue periférico;
- Citopenias clinicamente significantes (neutrófilos menores que $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ou plaquetas menores que $100 \times 10^3/\mu\text{L}$);
- DHL ou beta-2 microglobulina acima dos limites superiores de referência (critério presente no GELF modificado).

Já os critérios adotados pelo *British National Lymphoma Investigation* (BNLI) para definir o início imediato do tratamento são ⁷⁰⁻⁷²:

- Presença de prurido ou sintomas B (incluindo febre inexplicável acima de 38°C, suores noturnos intensos ou perda maior que 10% do peso corporal em 6 meses);
- Progressão rápida ou generalizada da doença nos 3 meses anteriores;
- Acometimento de órgãos vitais;
- Lesões ósseas;
- Infiltração significativa da medula óssea que justifique quimioterapia imediata;
- Concentração de hemoglobina menor que 10 g/dL, contagem de leucócitos menor que $3.000/\text{mm}^3$ ou contagem de plaquetas menor que $100.000/\text{mm}^3$, excluindo-se outras causas.

Quimioterapia de primeira linha

Os pacientes com LF em estágio avançado e sintomáticos são tratados com a expectativa de que a doença evoluirá de forma recidivante e remittente, podendo exigir várias linhas de tratamento durante o seu curso. Por muitos anos, o padrão de tratamento de primeira linha foi baseado em agentes alquilantes, frequentemente em combinações com alcaloide da vinca e corticoide. As tentativas para aumentar a intensidade da quimioterapia por adição de uma antraciclina não conseguiram demonstrar aumento da sobrevida⁷⁴⁻⁷⁶. Melhorias na taxa de resposta à poliquimioterapia com antraciclina devem ser ponderadas com o inevitável aumento da toxicidade e da exclusão da antraciclina como um agente terapêutico no caso de transformação subsequente para linfoma de alto grau.

O rituximabe é um medicamento ativo no tratamento do LF^{77,78}. Cinco estudos de fase III demonstraram a eficácia do rituximabe em poliquimioterapia contendo agentes alquilantes, incluindo ou não a antraciclina, com benefício em termos de aumento na SG^{79,80}. Estes estudos sugerem que a duração da resposta em pacientes tratados com as terapias à base de antraciclina pode ser superior àquela obtida com esquemas menos intensos, baseados em alquilantes. Isso levou à adoção generalizada de R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) como esquema padrão para a quimioterapia de primeira linha do LF. **Sempre que possível, recomenda-se a utilização de esquemas contendo rituximabe, sendo os esquemas sem esse medicamento reservados para pacientes com contraindicação ao seu uso.**

A terapia de manutenção é o tratamento administrado aos pacientes que responderam à quimioterapia inicial (“de indução”), com objetivo de ajudar a manter o câncer em remissão. No cenário de primeira linha, a terapia de manutenção com rituximabe está associada ao aumento da sobrevida livre de progressão, sem demonstração consistente de benefício em sobrevida global^{81,82}. Os estudos também confirmam o perfil de segurança do rituximabe, que inclui eventos adversos graves relacionados a distúrbios hematológicos, infecções, alterações cardíacas e distúrbios digestivos, além de queixas musculoesqueléticas e

distúrbios neuropsiquiátricos ⁸¹⁻⁸³. Este Protocolo não preconiza a monoterapia de manutenção com rituximabe para pessoas diagnosticadas com LF responsivos à poliquimioterapia⁸⁴.

O medicamento obinutuzumabe não é preconizado por este Protocolo, uma vez que sua incorporação ao SUS não foi avaliada pela Conitec.

Devido à escassez de relatos de acometimento primário ou secundário do SNC por LF, a quimioterapia intratecal profilática não é recomendada no tratamento inicial ou da doença recidivada.

Os esquemas para tratamento de indução de pacientes com linfoma folicular em primeira linha estão descritos no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Esquemas terapêuticos para indução de pacientes sintomáticos com linfoma folicular em primeira linha.

Esquemas ^a
R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) ^b
R-CVP (rituximabe + ciclofosfamida, vincristina e prednisona) ^b
Rituximabe ^c

Nota: a. Os esquemas apresentados representam as opções terapêuticas preferenciais para o tratamento do linfoma folicular no SUS. Em situações excepcionais, como contraindicações específicas, indisponibilidade temporária de medicamentos ou outras circunstâncias clínicas devidamente justificadas, poderão ser utilizados esquemas alternativos, conforme julgamento do médico assistente e disponibilidade institucional. b. O uso de CHOP e CVP (sem rituximabe) deve ser reservado excepcionalmente em pacientes com contraindicação ao rituximabe. ^c Pode ser considerado principalmente em pacientes frágeis ou clinicamente incapazes de utilizar a poliquimioterapia.

Fonte: Elaboração própria. As doses estão descritas no Apêndice 2.

Conforme a idade, fragilidade, toxicidade ou refratariedade do paciente a algum medicamento, podem ser necessárias adaptações dos esquemas preconizados neste Protocolo, tais como redução de doses, alteração do número de dias dos ciclos ou retirada de algum medicamento.

Em pacientes idosos, a escolha e a intensidade do tratamento devem considerar, além da idade cronológica, a condição funcional, a presença de fragilidade, as comorbidades e a tolerabilidade esperada ao tratamento ⁸⁵.

Quimioterapia de doença refratária ou recidivada

Pacientes com LF apresentam recaídas após o tratamento inicial, com ou sem rituximabe, e necessitam de tratamentos sucessivos ao longo de muitos anos⁸⁶⁻⁸⁸. O objetivo da terapia na recaída é semelhante ao da quimioterapia inicial - aumentar a SG e preservar a qualidade de vida dos pacientes. Na recaída, os efeitos cumulativos de terapias anteriores são particularmente relevantes ^{89,90}.

Antes do início de novo tratamento na recidiva ou progressão da doença, recomenda-se reavaliação clínica e laboratorial do paciente, com repetição dos exames complementares pertinentes, conforme as características da doença, condições clínicas e tratamento planejado. Podem ser reavaliados, entre outros, hemograma, DHL, beta-2 microglobulina, imunoglobulinas, eletroforese de proteínas séricas e sorologias. Nos pacientes previamente expostos a antraciclinas ou candidatos a novo tratamento potencialmente cardiotoxico, deve-se considerar reavaliação da função cardíaca, incluindo ecocardiograma, conforme indicação clínica.

Antes de iniciar a terapia em pacientes com sintomas ou sinais consistentes com recaída de LF, é altamente recomendável a repetição da biópsia e do estudo histopatológico, sempre que possível, para se afastar o diagnóstico de transformação histológica de LF para um subtipo de linfoma mais agressivo^{60,91,92}. Se a transformação histológica for excluída, o plano terapêutico dependerá de uma combinação dos seguintes fatores:

- Indicações para a terapia - não há evidências de que a intervenção precoce será benéfica para os pacientes com recaída assintomática de LF (por exemplo, diagnóstico de doença nodal recorrente, assintomática, detectada em exame clínico de rotina, não deve, necessariamente, resultar em retratamento);
- Estado de saúde geral do paciente;
- Tratamento recebido anteriormente e a duração observada da resposta.

Não há um esquema quimioterápico único definido para as recaídas e as opções incluem agentes alquilantes, com ou sem antraciclina, e análogo de nucleosídeos. A decisão de usar uma combinação com antraciclina deve ser tomada com base nas características do paciente, tais como a função cardíaca e a duração da resposta de terapias anteriores dada a cardiotoxicidade cumulativa, o que impossibilita seu uso posterior no curso da doença ou se houver transformação para linfoma mais agressivo.

A reexposição ao rituximabe também deve ser individualizada, considerando a existência de alternativas terapêuticas, o intervalo até a recaída, a resposta previamente obtida com o medicamento e a ocorrência de eventos adversos. Em geral, pacientes com resposta duradoura ao tratamento anterior apresentam maior probabilidade de benefício com a reexposição, particularmente quando esta ocorre em combinação com outros agentes terapêuticos^{89,90}.

Em pacientes com doença recidivada e refratária, a associação de rituximabe e lenalidomida constitui uma opção terapêutica recomendada, particularmente naqueles previamente tratados^{89,90}. Um estudo de fase III que comparou a associação de rituximabe e lenalidomida⁹³.

Devido ao potencial teratogênico da lenalidomida, sua prescrição, dispensação e utilização devem observar as medidas de controle e prevenção da gravidez estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), conforme a RDC nº 735, de 13 de julho de 2022⁹⁴. As orientações específicas para prevenção da exposição embriofetal e uso seguro da lenalidomida estão descritas nas seções de Monitoramento e Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor deste PCDT.

O rituximabe em monoterapia pode ser considerado principalmente em pacientes que não toleram poliquimioterapia. Nos pacientes previamente expostos ao rituximabe, a decisão de reexposição deve ser individualizada, levando em consideração a duração da resposta anterior, o intervalo até a recaída e a disponibilidade de alternativas terapêuticas^{77,95}. Todavia, a terapia combinada deve ser priorizada devido às melhores taxas de resposta e SLP observadas em comparação à monoterapia⁸⁸.

A terapia de manutenção com rituximabe está associada ao aumento da sobrevida livre de progressão. Em primeira linha, não há demonstração consistente de benefício em sobrevida global. No cenário de doença recidivada ou refratária, os resultados disponíveis quanto à sobrevida global são mais favoráveis, particularmente em pacientes previamente tratados, embora não sejam uniformes entre os estudos^{96,97}. Este Protocolo não propõe a monoterapia de manutenção com rituximabe para pessoas diagnosticadas com LF responsivos à poliquimioterapia⁸⁴.

Os esquemas para tratamento de pacientes com linfoma folicular recidivado ou refratário estão descritos no **Quadro 2**. Além dos esquemas apresentados no Quadro 2, esquemas de resgate baseados em platina (**Quadro 3**) podem ser utilizados em pacientes com doença recidivada ou refratária, conforme julgamento clínico. Nos pacientes elegíveis ao TCPH autólogo, esses esquemas constituem a terapia de resgate antes da consolidação com transplante.

Quadro 2 - Esquemas terapêuticos para pacientes com linfoma folicular recidivado ou refratário.

Esquema ^a
Lenalidomida + rituximabe
Rituximabe ^b
R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) ^c
R-CVP (rituximabe + ciclofosfamida, vincristina e prednisona) ^c

Nota: ^a Os esquemas apresentados representam as opções terapêuticas preferenciais para o tratamento do linfoma folicular no SUS. Em situações excepcionais, como contraindicações específicas, indisponibilidade temporária de medicamentos ou outras circunstâncias clínicas devidamente justificadas, poderão ser utilizados esquemas alternativos, conforme julgamento do médico assistente e disponibilidade institucional. ^b Pode ser considerado principalmente em pacientes frágeis ou clinicamente incapazes de utilizar a poliquimioterapia no momento da recidiva. ^c CHOP e CVP (sem rituximabe) devem ser reservados excepcionalmente em pacientes com contraindicação ao rituximabe. A escolha entre R-CHOP e R-CVP deve considerar o tratamento previamente recebido, a duração da resposta, a exposição prévia à antraciclina e as características clínicas do paciente.

Fonte: Elaboração própria. As doses estão descritas no Apêndice 2.

Conforme a idade, fragilidade, toxicidade ou refratariedade do paciente a algum medicamento, podem ser necessárias adaptações dos esquemas preconizados neste Protocolo, tais como redução de doses, alteração do número de dias dos ciclos ou retirada de algum medicamento.

7.3.3. LF transformado

A transformação histopatológica em um linfoma agressivo é um evento frequente na história natural do LF, com risco estimado de 8,4% em 10 anos⁹⁸. Em geral, os pacientes com LF transformado (LFt) apresentam quadro clínico diferente da doença original, com piora da capacidade funcional (ECOG), elevação de DHL e piora da anemia. Contudo, a relação entre as características clínicas e a transformação histopatológica não é absoluta. Assim, recomenda-se a realização de nova biópsia, sempre que possível, no momento da recaída ou progressão da doença, especialmente quando houver suspeita de transformação histológica, para confirmação diagnóstica e definição da estratégia terapêutica^{89,99,100}.

Ocasionalmente, há transformação para LDGC-B ou para linfoma linfoblástico, condições que requerem protocolos de tratamento específicos. No entanto, um estudo demonstrou que o prognóstico de pacientes com características clínicas adversas na recaída, sugestivas de transformação histopatológica (aumento repentino no nível de DHL, linfadenomegalia rapidamente progressiva, novos sítios de doença extranodal e hipercalcemia), mas sem confirmação histológica é tão pobre quanto em pacientes com transformação confirmada por exame morfológico⁶⁰. Quando a obtenção de tecido não for viável e houver forte suspeita clínica de transformação, a decisão terapêutica deve ser individualizada, considerando-se o elevado risco de doença agressiva^{101,102}.

O prognóstico do Lft está associado à sobrevida média após transformação em torno de um ano^{60,92}. Os dados referentes ao melhor tratamento para pacientes com Lft são escassos, uma vez que estes pacientes são frequentemente excluídos de estudos clínicos para LF ou linfomas agressivos. Pacientes com Lft são, geralmente, tratados com esquemas quimioterápicos com antraciclina – caso não a tenham recebido no início do curso da doença – ou com esquemas utilizados como terapia de salvamento na recaída de linfomas agressivos, coadministrados com rituximabe, se não houve utilização prévia deste medicamento. Em pacientes que conseguem uma resposta após quimioterapia de resgate, este é frequentemente seguido pela consolidação com quimioterapia de alta dose e TCPH (transplante de células progenitorias hematopoéticas) autólogo. Alguns estudos demonstram que a evolução de pacientes com Lft que recebem tais tratamentos é semelhante à de pacientes com linfomas agressivos que se submetem aos mesmos tratamentos^{103,104}.

Note-se que pacientes que têm transformação histológica de LF podem requerer quimioprofilaxia do SNC, de acordo com recomendações apropriadas para o subtipo histológico do linfoma transformado.

7.4. Outros tratamentos

Transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH)

Uma revisão sistemática com meta-análise de três estudos randomizados que compararam o TCPH autólogo (todos com ciclofosfamida e irradiação corporal total como condicionamento) com quimioterapia como tratamento de primeira linha para

LF, demonstrou não haver diferença na SG entre os grupos¹⁰⁵⁻¹⁰⁹. Além disso, a toxicidade no longo prazo é considerável, com risco aumentado de doenças malignas secundárias e, como resultado, o TCPH autólogo não é recomendado para LF como terapia de primeira linha que não seja em estudos clínicos.

Em contraste, o TCPH deve ser considerado entre as opções padrão para pacientes com LF recaído. Estudos da era pré-rituximabe demonstraram uma melhora no prognóstico de pacientes tratados com TCPH em comparação com controles históricos tratados com quimioterapia^{109,110}. Este benefício foi confirmado num estudo randomizado, que demonstrou uma vantagem em termos de SLP e SG para pacientes com LF recidivado, tratados com TCPH, sobre aqueles submetidos à quimioterapia¹¹¹. Três estudos recentes com um longo tempo de seguimento mostraram um platô na curva de SLP, com cerca de um terço dos pacientes vivos e sem doença 10 anos após o tratamento¹¹²⁻¹¹⁴. No caso específico de pacientes com POD24, o TCPH autólogo deve ser considerado.

É provável que o TCPH continue a ser um procedimento eficaz também quando a quimioterapia inclua o rituximabe, havendo relato de SG de 80% em 8 anos¹¹⁵. A principal discrepância reside no momento apropriado para a indicação do transplante, sendo apropriado reservá-la para períodos mais tardios do curso da doença. Cabe destacar que o prognóstico pós TCPH correlaciona-se com o número de linhas de tratamento prévias, e que o risco de mielodisplasia e leucemia aguda secundária parece estar associado com a utilização de irradiação total do corpo, condicionamento pré-transplante¹¹³ e com o número de recaídas anteriores¹¹⁴.

Estudos mostram que o TCPH alogênico mieloablativo é um tratamento curativo, mas com alta mortalidade associada. O advento de esquemas de condicionamento de intensidade reduzida (CIR) ampliou o uso do transplante alogênico, pela menor toxicidade, mesmo em indivíduos idosos, pelo que é considerado como uma opção clínica adequada para o indivíduo com LF recaído¹¹⁶. A maioria das séries publicada relata uma taxa de recaída consistente de cerca de 20% em 3 anos, e uma taxa de mortalidade relacionada com o transplante de 3 anos varia de 20% a 30%, doença enxerto contra o hospedeiro crônica em 40% a 60%, com SLP e SG em 3 anos de 50% a 65% e 43% a 55%, respectivamente¹¹⁷⁻¹²².

A indicação de TCPH autólogo ou alogênico deve ser individualizada, considerando fatores como tempo até a recaída (incluindo pacientes com progressão da doença em até 24 meses após o tratamento inicial - POD24), resposta ao tratamento de resgate, condição clínica, idade, comorbidades e elegibilidade para o procedimento. A elegibilidade ao TCPH autólogo deve ser reavaliada ao longo do tratamento, particularmente após a terapia de resgate, considerando a resposta obtida e as condições clínicas do paciente. Sempre que possível, essa decisão deve ser realizada em conjunto com centro habilitado em TCPH.

Nos pacientes elegíveis ao TCPH autólogo, podem ser utilizados esquemas de resgate baseados em platina com o objetivo de obtenção de resposta antes da consolidação com transplante (**Quadro 3**). A escolha do esquema deve considerar o tratamento previamente recebido, a duração da resposta ao tratamento anterior, as características clínicas do paciente, a disponibilidade dos medicamentos e a experiência do serviço, não havendo evidência de superioridade consistente entre os diferentes esquemas¹²³⁻

126

Quadro 3 - Esquemas de resgate baseados em platina para pacientes elegíveis ao TCPH autólogo.

Esquema ^{a,b}
R-ICE (rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo)
R-DHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina)
R-GDP (rituximabe, gencitabina, dexametasona e cisplatina)
R-GemOx (rituximabe, gencitabina e oxaliplatina)

Nota: ^a Os esquemas apresentados representam as opções terapêuticas preferenciais para o tratamento do linfoma folicular no SUS. Em situações excepcionais, como contraindicações específicas, indisponibilidade temporária de medicamentos ou outras circunstâncias clínicas devidamente justificadas, poderão ser utilizados esquemas alternativos, conforme julgamento do médico assistente e disponibilidade

institucional. ^b Em situações específicas, em que os tratamentos do Quadro 2 não sejam adequados ou já tenham sido usados, os esquemas podem ser utilizados também por pacientes que não tenham a intenção de consolidar terapia com TCPH.

Fonte: Elaboração própria.

Conforme a idade, fragilidade, toxicidade ou refratariedade do paciente a algum medicamento, podem ser necessárias adaptações dos esquemas preconizados neste Protocolo, tais como redução de doses, alteração do número de dias dos ciclos ou retirada de algum medicamento.

Nos pacientes que apresentem resposta à terapia de resgate e permaneçam elegíveis ao procedimento, o TCPH autólogo requer a administração de regime de condicionamento de alta dose previamente à infusão das células progenitoras hematopoéticas. A escolha do regime de condicionamento deve ser individualizada pela equipe do centro habilitado em TCPH, considerando as características clínicas do paciente, função orgânica, comorbidades, exposições terapêuticas prévias, perfil de toxicidade, evidências disponíveis, disponibilidade dos medicamentos e protocolo institucional, observadas as condições de uso e as regulamentações sanitárias aplicáveis.

As indicações e os procedimentos de TCPH devem observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes em vigor.

8. MONITORAMENTO

A situação vacinal dos pacientes com LF deve ser avaliada e atualizada conforme as recomendações vigentes do Programa Nacional de Imunizações, considerando a idade, as condições clínicas e o tratamento previsto. Sempre que possível, as vacinas indicadas devem ser administradas antes do início do tratamento antineoplásico, particularmente de terapias que possam comprometer a resposta vacinal.

8.1. Pacientes em uso de imunossupressores

Alguns medicamentos recomendados para o tratamento do Linfoma Folicular podem interferir no sistema imunológico do paciente e o predispor a um maior risco de infecções, sendo necessário o rastreamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) e a investigação da tuberculose ativa antes do início do tratamento.

Antes do início do uso de rituximabe e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se considerar as seguintes condutas:

- Deve-se pesquisar a ocorrência de tuberculose (TB) ativa e ILTB.
- Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados. A radiografia simples de tórax deve ser realizada para excluir a possibilidade de TB ativa, independente de sinais e sintomas.
- Para avaliação da ILTB, deve-se realizar a prova tuberculínica (PT, com o derivado proteico purificado – PPD) ou o teste de liberação de interferon-gama (IGRA), ressaltando-se que o IGRA está disponível para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desse exame.
- Deve-se iniciar o tratamento da ILTB em pacientes com PT ≥ 5 mm ou IGRA reagente, quando for excluída a possibilidade de TB ativa. Quando existirem alterações radiográficas compatíveis com TB prévia não tratada ou contato próximo com caso de TB pulmonar nos últimos dois anos, o tratamento da ILTB também deve ser iniciado, sem necessidade de realizar o IGRA ou a PT.
- Os esquemas de tratamento para TB ativa e ILTB devem seguir o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Recomenda-se o início do uso de rituximabe após quatro

semanas do início do tratamento de ILTB. No caso de TB ativa, a critério da equipe de saúde assistente, o início de uso de rituximabe pode ocorrer concomitantemente ou após quatro semanas do início do tratamento da TB ativa.

Durante o acompanhamento da pessoa em uso de rituximabe, deve-se considerar as seguintes condutas, ressaltando-se que a dispensação dos medicamentos para a doença de base não deve ser condicionada à apresentação desses exames:

- Não se deve repetir a PT ou IGRA de pacientes com $PT \geq 5$ mm ou IGRA reagente, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

- Para que o uso do rituximabe não influencie o resultado dos exames, pacientes que realizaram a PT antes do início do tratamento com rituximabe devem manter o monitoramento com a PT. Já pacientes que realizaram o IGRA antes do início do tratamento com rituximabe devem manter o monitoramento com o IGRA.

- Não se deve repetir o tratamento da ILTB em pacientes que já realizaram o tratamento para ILTB em qualquer momento da vida, bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB, exceto quando em caso de nova exposição.

- Enquanto estiverem em uso de medicamentos com risco de reativação da ILTB, recomenda-se o acompanhamento periódico para identificação de sinais e sintomas de TB e rastreio anual da ILTB. No caso de pessoas com $PT < 5$ mm ou IGRA não reagente, recomenda-se repetir a PT ou IGRA anualmente, especialmente em locais com alta carga de tuberculose.

- Deve-se repetir a radiografia simples de tórax apenas se houver suspeita clínica de TB ativa ou na investigação da ILTB quando $PT \geq 5$ mm ou IGRA reagente. Nas situações em que o IGRA é indeterminado, como pode se tratar de problemas na coleta e transporte do exame, considerar repetir o exame em uma nova amostra.

8.2. Pacientes em uso da lenalidomida

A lenalidomida apresenta potencial teratogênico e é contraindicada durante a gravidez. Sua utilização deve ocorrer em conformidade com o Programa de Prevenção à Gravidez (PPG) aprovado pela Anvisa para o respectivo medicamento, observando-se a RDC nº 735, de 13 de julho de 2022, ou norma que vier a substituí-la ⁹⁴.

Antes do início do tratamento, mulheres com potencial de engravidar devem realizar teste de gravidez por método sensível para exclusão de gestação e utilizar os métodos contraceptivos estabelecidos na regulamentação vigente. Após o início do tratamento, os testes de gravidez devem ser repetidos mensalmente. Em mulheres com ciclos menstruais irregulares, os testes devem ser realizados a cada duas semanas. Elas devem ser orientadas a ou abster-se continuamente de relações sexuais heterossexuais ou utilizar dois métodos altamente eficazes para evitar gravidez, sendo um deles de barreira, por 30 dias antes da terapia, durante todo o tratamento e nas interrupções da dose. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos por pelo menos até 1 mês após o término do tratamento. Na ocorrência de gravidez, o uso da lenalidomida deverá ser imediatamente interrompido e a ocorrência deverá ser comunicada ao médico e notificada à Autoridade Sanitária Competente, conforme regulamentação vigente ⁹⁴.

Pacientes do sexo masculino em uso de imunomodulador devem ser orientados a utilizar preservativo durante as relações sexuais com mulheres grávidas ou com potencial para engravidar durante o tratamento e por 30 dias após seu término, mesmo se já tiverem sido submetidos à vasectomia. O paciente deverá comunicar imediatamente ao médico caso sua parceira engravide durante o tratamento ou até 30 dias após sua interrupção. Esses pacientes não devem doar sêmen ou esperma enquanto estiver em tratamento com imunomodulador (incluindo interrupções de dose) e por 30 (trinta) dias após a interrupção definitiva do tratamento ⁹⁴.

Os pacientes devem ser orientados quanto às restrições aplicáveis à doação de sangue durante e após o tratamento, conforme regulamentação sanitária vigente ⁹⁴.

Na ocorrência de gravidez durante o tratamento, a lenalidomida deve ser imediatamente suspensa e a Autoridade Sanitária Competente deve ser notificada, conforme estabelecido na norma vigente ⁹⁴.

8.2.1. Lenalidomida

A lenalidomida possui efeito de teratogenicidade e há necessidade de controle de dispensação com obrigatoriedade de Termo de Responsabilidade de Esclarecimento do paciente e uso de métodos contraceptivos de maneira semelhante à descrita para a talidomida.

Os outros principais eventos adversos da lenalidomida são: toxicidades hematológicas (anemia, neutropenia e trombocitopenia), gastrointestinais (diarreia, dor abdominal, constipação, náusea), dermatológicas (rash, erupção cutânea, urticária), infecciosos (febre, infecção do trato respiratório superior, bronquite, nasofaringite, gastroenterite), respiratórios (tosse, dispneia), neuromusculares (tontura, insônia, câibras/espasmos musculares, tremor), cardiovasculares (edema periférico), além de fadiga e astenia.

Em relação às interações medicamentosas, a lenalidomida não é metabolizada pelo sistema citocromo P450 e não inibe ou induz enzimas CYP450. Isso significa que a maioria das interações medicamentosas mediadas por esse sistema não ocorre com lenalidomida. Porém, maior monitoramento nos níveis séricos de digoxina, em caso de uso concomitante é recomendado. Um seguimento mais rigoroso do tempo de protrombina em caso de associação de varfarina e lenalidomida também é indicado.

Para monitoramento adequado do paciente, o hemograma deve ser avaliado a cada 7 dias (uma vez por semana) nos dois primeiros ciclos, a cada 2 semanas (Dia 1 e Dia 15) durante o terceiro ciclo, e, a partir disso, uma vez por mês (a cada 4 semanas). Pode ser necessária a interrupção do tratamento ou reduções de dose. Pacientes com neutropenia devem ser monitorados quanto aos sinais de infecção. Os pacientes e os médicos são aconselhados a observar sinais e sintomas de sangramento, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente com o uso concomitante de medicamentos que podem aumentar o risco de hemorragia. O gerenciamento apropriado deve ser instituído se tal toxicidade for observada.

A avaliação tireoidiana é necessária antes do início do tratamento e periodicamente durante o uso (ao menos uma vez por ano, idealmente a cada 3 meses). A dosagem de ureia e creatinina deve acontecer ao menos mensalmente (no início de cada ciclo para avaliação de ajuste de dose) e com maior frequência em casos de disfunção renal em piora ou flutuação recente. As dosagens de bilirrubina e transaminases também devem ser feitas mensalmente.

Plaquetopenia

Se, durante o tratamento com lenalidomida, o paciente apresentar contagem de plaquetas inferior a 30.000/mcL, deve-se interromper o uso do medicamento e monitorar a contagem de plaquetas semanalmente. Assim que a contagem de plaquetas for igual ou maior a 30.000/mcL, pode-se reiniciar o uso da lenalidomida em dose 5 mg abaixo da anterior. Após 3 ciclos de manutenção com lenalidomida (cada ciclo contemplando 28 dias), a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia, se tolerado.

Caso o paciente já esteja utilizando a dose de 5 mg e a contagem de plaquetas estiver inferior a 30.000/mcL, deve-se interromper o tratamento com lenalidomida. Quando a contagem de plaquetas for igual ou maior a 30.000/mcL, o tratamento deve ser reiniciado com dose de 5 mg nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias.

Neutropenia

Se, durante o tratamento com lenalidomida, o paciente apresentar contagem de neutrófilos for menor que 500/mcL, deve-se interromper o uso do medicamento e monitorar a contagem de neutrófilos semanalmente. Assim que a contagem de neutrófilos for igual ou maior que 500/mcL, pode-se reiniciar o uso da lenalidomida em dose 5 mg abaixo da anterior. Após 3 ciclos de manutenção com lenalidomida (cada ciclo contemplando 28 dias), a dose pode ser aumentada para 15 mg/dia, se tolerado⁷⁷.

Caso o paciente já esteja utilizando a dose de 5 mg e a contagem de neutrófilos for menor que 500/mcL, deve-se interromper o tratamento com lenalidomida. Quando a contagem de neutrófilos for igual ou maior que 500/mcL, O tratamento deve ser reiniciado com dose de 5 mg nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias.

8.3. Pacientes em espera vigilante

Pacientes mantidos sob espera vigilante deverão ser acompanhados para monitoramento da progressão doença. A consulta de acompanhamento pode ser feita a cada 4 a 6 semanas após o diagnóstico inicial. Se, após três visitas, não houver mudança clínica significativa, o intervalo entre as consultas pode ser alongado e o paciente orientado a retornar ao serviço antecipadamente se notar mudança na sua condição clínica.

As consultas de acompanhamento devem incluir anamnese sobre os sintomas e sinais, exame físico de linfonodos, baço e fígado e avaliação de exames complementares (hemograma, testes de função renal e hepática e dosagem de DHL). Caso as manifestações clínicas justifiquem, deve-se realizar tomografia computadorizada.

Caso o paciente apresente os critérios para indicação padrão de terapia descritas na seção Tratamento, deve-se iniciá-la.

Em caso de suspeita de progressão de doença ou de transformação histológica para linfoma de alto grau, sugere-se a realização de biópsia para confirmação por anatomia patológica e imuno-histoquímica.

8.4. Pacientes tratados

Devido à variabilidade na taxa de progressão do LF, a frequência das visitas de acompanhamento e os meios utilizados para monitorar a progressão da doença devem ser individualizados de acordo com a apresentação clínica da doença, modalidades de tratamento subsequentes e expectativas individuais.

Todavia, é apropriado realizar anamnese e exame clínico, pelo menos, a cada três meses no primeiro ano após o tratamento, sendo o intervalo para os anos seguintes adaptado às circunstâncias individuais. Minimamente, para cada consulta, o paciente deve realizar os seguintes exames: hemograma completo, dosagens de ureia, creatinina, aminotransferases/transaminases, bilirrubinas e DHL. A função da tireoide deve ser avaliada anualmente em pacientes que se submeteram à irradiação de pescoço.

Exames de imagem após o tratamento devem ser solicitados na suspeita de recaída clínica, apenas quando houver expectativa de iniciar terapia, não sendo apropriado solicitá-los apenas como rotina de acompanhamento. É necessário acompanhar todos os pacientes indefinidamente.

Os pacientes que recebem quimioterapia em alta dose precisam ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de mielodisplasia, leucemia e eventos tardios de agentes cardiotoxicos.

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial, pois serve como ferramenta fundamental para coordenar a oferta de atendimento aos pacientes, além de orientar as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem decrescente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; a regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala ECOG); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

O acesso aos medicamentos oncológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) é organizado pelo Componente da Assistência Farmacêutica em Oncologia (AF-ONCO), instituído pela Portaria GM/MS nº 8.477/2025, e regulamentado por atos normativos complementares, os quais estabelecem, por exemplo, diretrizes relativas à autorização prévia para a dispensação ou administração de medicamentos oncológicos, às normas de registro e processamento da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade exclusivamente relacionada ao tratamento sistêmico do câncer (a APAC Onco exclusiva), ao regramento relativo à implantação de Centrais de Diluição de medicamentos oncológicos, entre outros, e definem as responsabilidades das três esferas de gestão e dos serviços oncológicos na implementação deste Componente.

Os estabelecimentos de saúde credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pela assistência prestada, devendo registrar os respectivos procedimentos, incluindo os relativos à administração e à dispensação de medicamentos oncológicos, permitindo o monitoramento, o controle da produção assistencial, a rastreabilidade e a qualificação do financiamento, independentemente da modalidade de aquisição adotada.

A prescrição e a dispensação de medicamentos à base de lenalidomida devem observar a RDC nº 735, de 13 de julho de 2022, bem como o Programa de Prevenção à Gravidez (PPG) aprovado pela Anvisa para o respectivo medicamento. A prescrição deve ser realizada exclusivamente por médico treinado e cadastrado no PPG e mediante Notificação de Receita da Lista C3 acompanhada do Termo de Responsabilidade e Esclarecimento. A dispensação deve ocorrer em estabelecimento e por farmacêutico devidamente cadastrados e capacitados, conforme os requisitos do PPG aplicável.

Devem ser observados os procedimentos de cadastro dos pacientes, controle documental da prescrição e dispensação e rastreabilidade do medicamento. A Notificação de Receita deverá observar os prazos de validade e a quantidade máxima por prescrição estabelecidos na regulamentação sanitária vigente. Medicamentos não utilizados ou remanescentes devem ser devolvidos ao estabelecimento dispensador, conforme os procedimentos previstos na regulamentação e no PPG aplicável.

Os profissionais e estabelecimentos envolvidos devem observar os procedimentos de farmacovigilância e notificação previstos na regulamentação sanitária, particularmente nos casos de exposição à lenalidomida durante a gestação.

Deve-verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) a modalidade de oferta para cada medicamento oncológico: aquisição centralizada, negociação nacional ou aquisição descentralizada. A APAC Onco exclusiva é o instrumento de registro do tratamento sistêmico do câncer, indispensável para o adequado registro e processamento no âmbito do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS). Para a administração e a dispensação de medicamentos oncológicos de aquisição centralizada, de altíssimo custo ou de outros medicamentos sujeitos à verificação do cumprimento dos critérios de elegibilidade para uso, é obrigatório o registro da solicitação de autorização prévia no respectivo sistema de informação. No caso de medicamentos infusionais, deve-se atentar à possibilidade de compartilhamento de doses e à observância das normas vigentes relativas às centrais de diluição.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de medicamentos antineoplásicos com registro individualizado (Grupo 06, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, a Tabela do SUS, podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada.

A indicação de TCPH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Os receptores submetidos a TCPH originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser

devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

10. TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO

Durante o uso da lenalidomida, é obrigatória, a cada consulta, a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e eventos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Responsabilidade e Esclarecimento, de acordo com a RDC nº 735/2022 da Anvisa.

11. REFERÊNCIAS

1. INCA. Incidência de Cancer no Brasil 2020-2022 2021. 2021. p. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-pr>.
2. Mozas P, Sorigué M, López-Guillermo A. Actualización en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del linfoma folicular. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(9):440–8.
3. Link BK, Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, et al. Follicular lymphoma in the United States: First report of the national LymphoCare study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8). doi:10.1200/JCO.2008.18.1495
4. Cerhan JR. Epidemiology of follicular lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics*. 2020;34(4):631–46.
5. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(23):1471–5.
6. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019 Nov;37(31):2815–24. doi:10.1200/JCO.19.01073 PubMed PMID: 31339826.
7. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2426–33.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924–6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD PubMed PMID: 18436948.
9. Saikia UN, Dey P, Saikia B, Das A. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of follicular lymphoma: Cytomorphologic and immunohistochemical analysis. *Diagn Cytopathol*. 2002 Apr;26(4):251–6. doi:10.1002/dc.10083
10. Peñalver FJ, Magnano L, Alonso-Álvarez S, Jiménez-Ubieto A, López-Guillermo A, Sancho JM. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Patients with Follicular Lymphoma-Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) 2025. *Cancers (Basel)*. 2026 Feb 1;18(3):395. doi:10.3390/CANCERS18030395 PubMed PMID: 41681868.
11. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(15):3046–52.
12. Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Yoshino T. Pathology of follicular lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2014;54(1):3–9.

13. Dogan A, Du MQ, Aiello A, Diss TC, Ye HT, Pan LX, et al. Follicular lymphomas contain a clonally linked but phenotypically distinct neoplastic B-cell population in the interfollicular zone. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998;91(12):4708–14.
14. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(7):1163–72.
15. Canioni D, Brice P, Lepage E, Chababi M, Meignin V, Salles B, et al. Bone marrow histological patterns can predict survival of patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma: a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Br J Haematol*. 2004;126(3):364–71.
16. Kurz KS, Kalmbach S, Ott M, Staiger AM, Ott G, Horn H. Follicular Lymphoma in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms—Updated Classification and New Biological Data. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 27;15(3):785. doi:10.3390/cancers15030785
17. Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia* 2022 37:1. 2022 Dec 2;37(1):18–34. doi:10.1038/s41375-022-01764-1 PubMed PMID: 36460764.
18. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265–76.
19. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(23):1471–5.
20. Esho C, Perkins S, Kampalath B, Shidham V, Juckett M, Chang CC. Decreased CD10 expression in grade III and in interfollicular infiltrates of follicular lymphomas. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(6):862–7.
21. Bende RJ, Smit LA, van Noesel CJM. Molecular pathways in follicular lymphoma. *Leukemia*. 2007;21(1):18–29.
22. Gu K, Chan WC, Hawley RC. Practical detection of t (14; 18)(IgH/BCL2) in follicular lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(8):1355–61.
23. Bosga-Bouwer AG, van den Berg A, Haralambieva E, de Jong D, Boonstra R, Kluin P, et al. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol*. 2006;37(5):528–33.
24. Katzenberger T, Ott G, Klein T, Kalla J, Müller-Hermelink HK, Ott MM. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. *Am J Pathol*. 2004;165(2):481–90.
25. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul 22;36(7):1720–48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
26. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Annals of Oncology*. 1999;10(12):1419–32.
27. Swerdlow SH, Harris NL JE. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC. 2017.
28. Torlakovic E, Torlakovic G, Brunning RD. Follicular pattern of bone marrow involvement by follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(5):780–6.

29. Arber DA, George TI. Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(12):1549–57.
30. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(27):3059.
31. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Sep 20;32(27):3059–67. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800;WEBSITE:WEBSITE:ASCO-SITE;ISSUE:ISSUE:DOI PubMed PMID: 25113753.
32. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1258–65. doi:10.1182/blood-2003-12-4434
33. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, Maucourt-Boulch D, Estell JA, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;132(1):49–58.
34. Alig S, Jurinovic V, Pastore A, Haebe S, Schmidt C, Zoellner AK, et al. Impact of age on clinical risk scores in follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2019;3(7):1033–8.
35. Kimby E, Lockmer S, Holte H, Hagberg H, Wahlin BE, Brown P, et al. The simplified follicular lymphoma PRIMA-prognostic index is useful in patients with first-line chemo-free rituximab-based therapy. *Br J Haematol*. 2020;191(5):738–47.
36. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4555–62.
37. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, Alkuzweny B, Weaver R, Larocca A, McLaughlin P. Prognostic factors for non-Hodgkin's lymphoma patients treated with chemotherapy may not predict outcome in patients treated with rituximab. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(9):1830–40.
38. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) Predicts Treatment Outcome in Patients with Advanced Stage Follicular Lymphoma Treated Front-Line with Rituximab and the Combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP). *Blood*. 2005;106(11):925.
39. Numata A, Tomita N, Fujimaki K, Tanaka M, Hashimoto C, Oshima R, et al. Retrospective study of the utility of FLIPI/FLIPI-2 for follicular lymphoma patients treated with R-CHOP. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2012;52(1):77–9.
40. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood*. 2022;139(11):1684–93.
41. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RAJ. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(2):504–16.
42. Spectre G, Gural A, Amir G, Lossos A, Siegal T, Paltiel O. Central nervous system involvement in indolent lymphomas. *Annals of oncology*. 2005;16(3):450–4.
43. Spectre G, Gural A, Amir G, Lossos A, Siegal T, Paltiel O. Central nervous system involvement in indolent lymphomas. *Annals of oncology*. 2005;16(3):450–4.

44. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Annals of oncology*. 2013;24(8):2108–12.
45. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P, et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Annals of Oncology*. 2001;12(6):825–30.
46. Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;107(1):175–83.
47. El-Najjar I, Montoto S, McDowell A, Matthews J, Gribben J, Szyszko TA. The value of semiquantitative analysis in identifying diffuse bone marrow involvement in follicular lymphoma. *Nucl Med Commun*. 2014;35(3):311–5.
48. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003;101(10):3875–6.
49. Pyo J, Won Kim K, Jacene HA, Sakellis CG, Brown JR, Van den Abbeele AD. End-Therapy Positron Emission Tomography for Treatment Response Assessment in Follicular Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis Role of End-Therapy PET for Follicular Lymphoma. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(23):6566–77.
50. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of Oncology*. 2017;28(7):1436–47.
51. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(19):3199–202.
52. Cave J, Edwards SG, Miller RF, Ardeshtna KM, Lee SM. Should we implement 'opt-out' HIV testing for patients with lymphoma? *Clinical medicine*. 2009;9(4):320.
53. Bosga-Bouwer AG, van den Berg A, Haralambieva E, de Jong D, Boonstra R, Kluin P, et al. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol*. 2006;37(5):528–33.
54. Katzenberger T, Ott G, Klein T, Kalla J, Müller-Hermelink HK, Ott MM. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. *Am J Pathol*. 2004;165(2):481–90.
55. Bierman PJ. Natural history of follicular grade 3 non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(5):433–7.
56. Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011;96(9):1327–34.
57. De Lima L, Radbruch L. The International Association for Hospice and Palliative Care: Advancing Hospice and Palliative Care Worldwide. *J Pain Symptom Manage*. 2018 Feb;55(2):S96–103. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.03.023
58. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA GM/MS Nº 3.681, DE 7 DE MAIO DE 2024(*). Política Nacional de Cuidados Paliativos - PNCP no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. [Internet]. Brasília; 2024 May

[cited 2026 Jul 9]. Available from: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-3.681-de-7-de-maio-de-2024*-565726225

59. D'Alessandro MPS, Pires CT, Forte DN. Manual de Cuidados Paliativos [Internet]. São Paulo; 2020 [cited 2026 Jul 9]. Available from: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2020/12/Manual-CuidadosPaliativos-versa%CC%83o-final-1.pdf>
60. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-Based Analysis of Incidence and Outcome of Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Nov 10;26(32):5165–9. doi:10.1200/JCO.2008.16.0283
61. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1–2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2006 Mar;64(3):928–34. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.08.010
62. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. *Cancer*. 2010 May 17;116(16):3843–51. doi:10.1002/cncr.25149
63. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I–II follicular lymphomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2001 Dec;51(5):1219–27. doi:10.1016/S0360-3016(01)01747-3
64. Eich HT, Heimann M, Stützer H, Kriz J, Reiser M, Müller RP. Long-Term Outcome and Prognostic Factors in Early-Stage Nodal Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphomas Treated with Radiation Therapy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2009 May 15;185(5):288–95. doi:10.1007/s00066-009-1937-4
65. Haas RLM, Poortmans Ph, de Jong D, Aleman BMP, Dewit LGH, Verheij M, et al. High Response Rates and Lasting Remissions After Low-Dose Involved Field Radiotherapy in Indolent Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Jul 1;21(13):2474–80. doi:10.1200/JCO.2003.09.542
66. Haas RLM, Poortmans Ph, de Jong D, Verheij M, van der Hulst M, de Boer JP, et al. Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. *Eur J Cancer*. 2005 Aug;41(12):1724–30. doi:10.1016/j.ejca.2005.04.033
67. Luthy SK, Ng AK, Silver B, Degnan KO, Fisher DC, Freedman AS, et al. Response to low-dose involved-field radiotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 2008 Dec;19(12):2043–7. doi:10.1093/annonc/mdn529
68. Soubeyran P, Eghbali H, Trojani M, Bonichon F, Richaud P, Hœrni B. Is there any place for a wait-and-see policy in stage I0 follicular lymphoma? *Annals of Oncology*. 1996 Sep;7(7):713–8. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a010720
69. Carde P, Burgers JMV, van Glabbeke M, Hayat M, Cosset JM, Somers R, et al. Combined radiotherapy-chemotherapy for early stages non-Hodgkin's lymphoma: The 1975–1980 EORTC controlled lymphoma trial. *Radiotherapy and Oncology*. 1984 Dec;2(4):301–12. doi:10.1016/S0167-8140(84)80072-9
70. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haïoun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Journal of Clinical Oncology*. 1997 Mar;15(3):1110–7. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.1110
71. Horning SJ, Rosenberg SA. The Natural History of Initially Untreated Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(23). doi:10.1056/nejm198412063112303

72. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383). doi:10.1016/S0140-6736(03)14110-4
73. Grieve C, Drill E, Okwali M, Dogan A, Zain J, Zelenetz A, et al. Are all GELF criteria created equal? utility of individual GELF criteria as guidance for treatment initiation in patients with advanced stage FL. *Blood*. 2025 Nov 3;146(Supplement 1):1008. doi:10.1182/BLOOD-2025-1008
74. Kimby E, Björkholm M, Gahrton G, Glimelius B, Hagberg H, Johansson B, et al. Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. *Ann Oncol*. 1994;5 Suppl 2:67–71. PubMed PMID: 7515649.
75. Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2001 Mar 1;40(2):213–23. doi:10.1080/02841860151116286
76. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, Barcos M, Bloomfield CD, Nissen NI, et al. Prolonged Single-Agent Versus Combination Chemotherapy in Indolent Follicular Lymphomas: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Jan 1;21(1):5–15. doi:10.1200/jco.2003.05.128
77. Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al. Association of serum Rituximab (IDEC–C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 1998 Sep;9(9):995–1001. doi:10.1023/A:1008416911099
78. Czuczman MS, Grillo-López AJ, McLaughlin P, White CA, Saleh M, Gordon L, et al. Clearing of cells bearing the bcl-2 [t(14;18)] translocation from blood and marrow of patients treated with rituximab alone or in combination with CHOP chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2001 Jan;12(1):109–14. doi:10.1023/A:1008395214584
79. Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2010 Jan 26;49(1):3–12. doi:10.3109/02841860903150502
80. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Overall Survival in Patients With Indolent or Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2007 May 2;99(9):706–14. doi:10.1093/jnci/djk152
81. Hilal T, Leis JF, Reeder CB. Rituximab Maintenance Therapy After First-Line Induction Chemoimmunotherapy for Follicular Lymphoma. *JAMA Oncol*. 2018 Jun 1;4(6):859–60. doi:10.1001/JAMAONCOL.2018.0111 PubMed PMID: 29596546.
82. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(31):2815. doi:10.1200/JCO.19.01073 PubMed PMID: 31339826.
83. Witzens-Harig M, Hipp J, Ho AD, Nikolov N, Thurley D, Hensel M, et al. Safety in Patients Receiving Maintenance Rituximab for Follicular Lymphoma: Results from Phase IIIb MAXIMA Trial. *Blood*. 2008 Nov 16;112(11):1998–1998. doi:10.1182/BLOOD.V112.11.1998.1998
84. BRASIL M da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: Rituximabe para o tratamento do linfoma não-Hodgkin de células B folicular CD20 positivo. Brasília; 2013.
85. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: General perspectives and recommendations for the clinical management of the

elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncology*. 2018 Mar 1;29(3):544–62. doi:10.1093/annonc/mdx413 PubMed PMID: 29194473.

86. Herold M, Haas A, Srock S, Nesser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 May 20;25(15):1986–92. doi:10.1200/JCO.2006.06.4618

87. Hiddemann W. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3725–32. doi:10.1182/blood-2005-01-0016

88. Marcus R. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1417–23. doi:10.1182/blood-2004-08-3175

89. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025 Nov;36(11):1263–84. doi:10.1016/j.annonc.2025.07.014

90. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas [Internet]. 2026 [cited 2026 Jun 29]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

91. Bastion Y, Sebban C, Berger F, Felman P, Salles G, Dumontet C, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1997 Apr;15(4):1587–94. doi:10.1200/JCO.1997.15.4.1587

92. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(17). doi:10.1200/JCO.2006.09.3260

93. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 10;37(14):1188–99. doi:10.1200/JCO.19.00010

94. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 735, de 13/07/2022 [Internet]. [cited 2026 Sep 13]. Available from: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000735&seqAto=000&valorAno=2022&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true

95. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *Journal of Clinical Oncology*. 1998 Aug;16(8):2825–33. doi:10.1200/JCO.1998.16.8.2825

96. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Dec 7;103(23):1799–806. doi:10.1093/JNCI/DJR418 PubMed PMID: 22021664.

97. Van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2853–8. doi:10.1200/JCO.2009.26.5827 PubMed PMID: 20439641.

98. Kalashnikov I, Reunamo T, Tanskanen T, Viisanen L, Malila N, Jyrkkö S, et al. Transformation and causes of death in follicular lymphoma: A Finnish nationwide population-based study. *Br J Haematol*. 2025 Dec 25;207(6):2417–25. doi:10.1111/bjh.70181
99. Zinzani PL, Muñoz J, Trotman J. Current and future therapies for follicular lymphoma. *Exp Hematol Oncol*. 2024 Dec 1;13(1). doi:10.1186/S40164-024-00551-1 PubMed PMID: 39175100.
100. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. *Oncology and Therapy* 2021 9:2. 2021 Jul 28;9(2):329–46. doi:10.1007/S40487-021-00161-5
101. Alcoceba M, Alonso-Álvarez S, García-Álvarez M, Martín A, Caballero MD. Unmet needs in histological transformation of follicular lymphoma: a clinical and biological review. *Ann Lymphoma*. 2017;1(5):1–1. doi:10.21037/AOL.2017.11.03
102. Fischer T, Pin N, Zing C, Carlos &, Chiatton S, Federico M, et al. Transformed follicular lymphoma [Internet]. doi:10.1007/s00277-017-3151-2
103. Foran JM, Apostolidis J, Papamichael D, Norton AJ, Matthews J, Amess JAL, et al. High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular lymphoma: A study of 27 patients from a single centre. *Annals of Oncology*. 1998 Aug;9(8):865–9. doi:10.1023/A:1008349427337
104. Williams CD, Harrison CN, Lister TA, Norton AJ, Blystad AK, Coiffier B, et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Support for Chemosensitive Transformed Low-Grade Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: A Case-Matched Study From the European Bone Marrow Transplant Registry. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Feb 1;19(3):727–35. doi:10.1200/JCO.2001.19.3.727
105. Deconinck E. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3817–23. doi:10.1182/blood-2004-10-3920
106. Lenz G. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2667–74. doi:10.1182/blood-2004-03-0982
107. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2540–4. doi:10.1182/blood-2006-03-013193
108. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous Stem Cell Transplantation in Follicular Lymphoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2012 Jan 4;104(1):18–28. doi:10.1093/jnci/djr450
109. Apostolidis J, Gupta RK, Grenzelias D, Johnson PWM, Pappa VI, Summers KE, et al. High-Dose Therapy With Autologous Bone Marrow Support as Consolidation of Remission in Follicular Lymphoma: Long-Term Clinical and Molecular Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 Feb 1;18(3):527–527. doi:10.1200/JCO.2000.18.3.527
110. Brice P, Simon D, Bouabdallah R, Bélanger C, Haioun C, Thieblemont C, et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Annals of Oncology*. 2000 Dec;11(12):1585–90. doi:10.1023/A:1008399623564

111. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-Dose Therapy Improves Progression-Free Survival and Survival in Relapsed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From the Randomized European CUP Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Nov 1;21(21):3918–27. doi:10.1200/JCO.2003.10.023
112. Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Annals of Oncology*. 2009 Apr;20(4):722–8. doi:10.1093/annonc/mdn691
113. Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia*. 2007 Nov 19;21(11):2324–31. doi:10.1038/sj.leu.2404850
114. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative Therapy With Autologous Bone Marrow Transplantation for Follicular Lymphoma at the Time of Second or Subsequent Remission: Long-Term Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Jun 20;25(18):2554–9. doi:10.1200/JCO.2006.09.8327
115. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab Purging and/or Maintenance in Patients Undergoing Autologous Transplantation for Relapsed Follicular Lymphoma: A Prospective Randomized Trial From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 May 1;31(13):1624–30. doi:10.1200/JCO.2012.47.1862
116. Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic Transplants in Follicular Lymphoma: Higher Risk of Disease Progression after Reduced-Intensity Compared to Myeloablative Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008 Feb;14(2):236–45. doi:10.1016/j.bbmt.2007.11.004
117. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-Cell–Depleted Reduced-Intensity Transplantation Followed by Donor Leukocyte Infusions to Promote Graft-Versus-Lymphoma Activity Results in Excellent Long-Term Survival in Patients With Multiply Relapsed Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Aug 10;28(23):3695–700. doi:10.1200/JCO.2009.26.9100
118. van Besien K. Stem cell transplantation for indolent lymphoma. *Blood Rev*. 2011 Sep;25(5):223–8. doi:10.1016/j.blre.2011.05.002
119. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorror ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Relapsed, Refractory, and Transformed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Jan 10;26(2):211–7. doi:10.1200/JCO.2007.11.5477
120. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Nov 17;48(11):1409–14. doi:10.1038/bmt.2013.83
121. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R, Attal M, Ades L, Bernard M, et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica*. 2007 May 1;92(5):627–34. doi:10.3324/haematol.10924
122. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbl M, Lee MS, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5530–6. doi:10.1182/blood-2008-01-136242

123. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, 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 May 15;103(10):3684–8. doi:10.1182/BLOOD-2003-11-3911 PubMed PMID: 14739217.
124. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Ma D, Trneny M, Hagberg H, et al. R-ICE Versus R-DHAP in Relapsed Patients with CD20 Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Followed by Stem Cell Transplantation and Maintenance Treatment with Rituximab or Not: First Interim Analysis on 200 Patients. CORAL Study. *Blood*. 2007 Nov 16;110(11):517–517. doi:10.1182/BLOOD.V110.11.517.517
125. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1540–5. doi:10.1056/NEJM199512073332305 PubMed PMID: 7477169.
126. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Nov 1;32(31):3490–6. doi:10.1200/JCO.2013.53.9593;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:JCO;WGROU:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 25267740.

TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO
LENALIDOMIDA

Eu, _____ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da **lenalidomida**, indicada para o tratamento de linfoma folicular.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- O uso de lenalidomida pode aumentar o tempo até que a doença progrida.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

- A lenalidomida é classificada na gestação como categoria X pelo FDA e, portanto, **não deve ser utilizada em mulheres grávidas devido aos altos riscos de causar graves defeitos congênitos ou morte fetal em mulheres usando lenalidomida durante a gravidez**

- que a lenalidomida não age como contraceptivo e não causa aborto;

- que os defeitos congênitos ocorrem na fase inicial de desenvolvimento fetal, quando a maioria das mulheres ainda não sabe que está grávida;

- que, antes da prescrição, deve ser realizado 1 (um) teste de gravidez supervisionado por profissional de saúde, com exclusão de gravidez, e que esse teste deve ser repetido a cada 4 (quatro) semanas, incluindo as 4 (quatro) semanas após o final do tratamento ou durante os períodos de interrupção do tratamento. Para mulheres com ciclos menstruais irregulares, os testes de gravidez devem ocorrer a cada 2 (duas) semanas;

- que a lenalidomida permanece no corpo após o tratamento e ainda pode causar defeitos congênitos graves, mesmo se a paciente houver terminado o tratamento. Deve ser destacada a espera de 30 (trinta) dias após o término do tratamento antes de tentar engravidar;

- **Mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar ao menos dois métodos de contracepção ou abster-se continuamente de relações sexuais heterossexuais por 30 dias antes da terapia, durante a terapia com lenalidomida e interrupções da dose, e nos 30 dias após a descontinuação da terapia com lenalidomida.**

- **Mulheres com possibilidade de engravidar devem continuar o uso de Método Contraceptivo recomendado, iniciado por pelo menos 30 (trinta) dias antes do começo do tratamento com lenalidomida, enquanto em tratamento com lenalidomida, durante as interrupções de dose, por pelo menos 30 (trinta) dias após o término do tratamento, e a cada relação sexual com parceiro do sexo masculino;**

- **Mulheres não devem tomar lenalidomida, se estiverem grávida, amamentando ou não usando Métodos Contraceptivos.**

- **Homens em uso de lenalidomida devem utilizar preservativo durante a relação sexual com mulheres grávidas ou com potencial de engravidar no decorrer do período de tratamento, durante a interrupção do tratamento e por 30 (trinta) dias após o término do tratamento, mesmo que ele seja vasectomizado;**

- **Homens em uso de lenalidomida devem comunicar o médico imediatamente se a parceira ficar grávida enquanto estiver tomando lenalidomida, logo após a interrupção ou término do tratamento com lenalidomida; e**

- **Homens em uso de lenalidomida não devem doar sêmen ou espermatozoides enquanto estiver em tratamento com lenalidomida (incluindo interrupções de dose) e por 30 (trinta) dias após a interrupção definitiva do tratamento com lenalidomida.**

- Devo manter o medicamento em local seguro e fechado.

- Não devo compartilhar esse medicamento com outra pessoa e, caso o medicamento seja interrompido, devo devolver todas as cápsulas no local onde ele foi retirado.

- Não devo doar sangue enquanto estiver em tratamento com lenalidomida (incluindo interrupções de dose) e por 30 (trinta) dias após a interrupção definitiva do tratamento com lenalidomida.

- Posso ser responsabilizado criminalmente caso descumpra os requisitos legais relacionados ao uso da lenalidomida.

- O principal evento adverso da lenalidomida é a teratogenicidade. Outros eventos adversos mais comuns são hematológicos (neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia), gastrintestinais (constipação, diarreia), pirexia, astenia, edema periférico, infecções do trato respiratório superior, bronquite, nasofaringite, dor musculoesquelética, dor nas costas, espasmos musculares, artralgia, apetite reduzido, hipocalcemia, hipocalemia, tosse, tontura, parestesia, erupção cutânea, prurido.

- Esse medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() Lenalidomida

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	F:
Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Folicular, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas e as recomendações constantes em seu texto.

O grupo desenvolvedor deste Protocolo foi composto por um painel de especialistas, além de metodologistas. Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Este Protocolo tem como público-alvo os profissionais da saúde envolvidos na atenção do paciente com linfoma folicular (DF), em especial médicos e enfermeiros que atuam na Atenção Primária e na Atenção Especializada, ambulatorial, no Sistema Único de Saúde (SUS).

Este PCDT aborda os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de elaboração do PCDT do Linfoma Folicular foi apresentada na 137ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 21 de julho de 2026. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O Protocolo foi aprovado para avaliação da Conitec.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 78/2026, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Linfoma Folicular, foi realizada entre os dias 18 de agosto de 2026 e 08 de setembro de 2026. Foram recebidas 10 contribuições. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2026/cp-78-2026-pcdtdo-linfoma-folicular-1.pdf/@@display-file/file>

2. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (**Quadro A**)^{1,2}. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO (**Figura A**).

Quadro A - Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
-------	-----------	-------------

Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

P	•População ou condição clínica
I	•Intervenção, no caso de estudos experimentais •Fator de exposição, em caso de estudos observacionais •Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Figura A - Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO / PIRO.

Referências:

1 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr 26;336(7650):924–6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD

2 Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1a edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.

Durante a reunião de escopo, três questões de pesquisa foram definidas. Para responder cada questão foi utilizada uma das seguintes metodologias: 1) revisões sistemáticas de novo; 2) atualização de revisões sistemáticas existentes; e 3) adoção e/ou adaptação de diretrizes existentes.

Questão 1 - Em pacientes com diagnóstico de linfoma folicular previamente tratados, a lenalidomida em associação com rituximabe é eficaz, segura e custo efetiva quando comparada à quimioterapia padrão associada ao rituximabe ou rituximabe em monoterapia?

A estrutura PICOS para esta pergunta está apresentada no **Quadro B**

Quadro B - Pergunta PICO para questão 1 priorizada para atualização do PCDT.

P Pacientes com diagnóstico de linfoma folicular previamente tratados

I Lenalidomida em combinação com rituximabe

C Quimioterapia padrão + rituximabe ^a

O Primários (críticos):

Sobrevida global

Sobrevida livre de progressão

Qualidade de vida

Eventos adversos graves

Secundários (importantes)

Eventos adversos gerais e

Taxa de resposta

S Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados de fase III.

^a Na ausência de estudos comparativos com quimioterapia + rituximabe, foram considerados estudos que compararam a intervenção com rituximabe em monoterapia.

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 905 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório (realizada em outubro de 2022) foi considerada recente.

Resumo das evidências:

Foram considerados os dados disponíveis no Relatório de Recomendação nº 905 da Conitec.

Justificativa para a recomendação:

A lenalidomida em combinação com rituximabe foi recentemente incorporado ao SUS para pacientes com diagnóstico de linfoma folicular previamente tratados e os argumentos a favor da incorporação da tecnologia se concentraram, principalmente, em que a associação de medicamentos poderia aumentar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão nos indivíduos diagnosticados com linfoma folicular e falhos ou refratários a tratamento de primeira linha. A decisão também considerou que a associação dos medicamentos é custo-efetiva.

Questão 2 - Em pacientes com linfoma folicular, independentemente do estágio inicial e sem sintomas (sem critérios de tratamento imediato), o rituximabe em monoterapia é eficaz e seguro quando comparado a espera vigilante?

A estrutura PICOS para esta pergunta está apresentada no **Quadro C**.

Quadro C - Pergunta PICO para questão 2 priorizada para atualização do PCDT.

P	Pacientes com LF independentemente do estágio inicial sem sintomas (sem critérios de tratamento imediato)
I	Rituximabe em monoterapia (indução ou manutenção)
C	Espera vigilante
O	<u>Primários (críticos):</u> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Qualidade de vida Eventos adversos graves <u>Secundários (importantes)</u> Eventos adversos gerais e Taxa de resposta
S	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 906 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório (realizada em outubro de 2022) foi considerada recente.

Resumo das evidências:

Foram considerados os dados disponíveis no Relatório de Recomendação nº 906 da Conitec.

Justificativa para a recomendação:

O rituximabe em monoterapia foi avaliado para incorporação ao SUS no tratamento de pacientes com LF assintomáticos, independentemente do estágio inicial (sem critérios de tratamento imediato). O medicamento não foi incorporado uma vez que o tratamento para pacientes assintomáticos ainda é controverso na prática clínica e entre as diretrizes internacionais, e que se deve considerar, sobretudo, os riscos e benefícios do tratamento sistêmico precoce. Além disso, considerou-se que as evidências demonstraram não haver benefícios na sobrevida global e com resultados limitados na melhora da qualidade de vida, ao passo que a sobrevida livre de progressão pode não ser um desfecho prioritário para decisão de tratamento no contexto do LF.

Questão 3 - Em pacientes com linfoma folicular recentemente diagnosticados, o obinutuzumabe combinado à quimioterapia é eficaz e seguro quando comparado ao rituximabe em associação com quimioterapia padrão?

A estrutura PICOS para esta pergunta está apresentada no **Quadro D**.

Quadro D - Pergunta PICO para questão 3 priorizada para atualização do PCDT.

P	Pacientes recém diagnosticados com linfoma folicular
I	Obinutuzumabe em combinação com quimioterapia
C	Rituximabe em combinação com quimioterapia
O	<u>Primários (críticos):</u>

	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Qualidade de vida Eventos adversos graves <u>Secundários (importantes)</u> Eventos adversos gerais e Taxa de resposta
S	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

Critérios de elegibilidade

População

A população priorizada é composta por indivíduos recém-diagnosticados com LF não tratados previamente com os medicamentos disponíveis no SUS.

Em reunião de escopo, os especialistas também destacaram o subgrupo de pacientes de interesse (pacientes com POD24), que poderiam se beneficiar desta tecnologia. Assim, caso resultados para esse subgrupo fossem relatados nos estudos, também seriam analisados.

Intervenção

A intervenção avaliada é o obinutuzumabe em combinação com quimioterapia, priorizada para avaliação na população supracitada em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas.

Comparadores

O comparador avaliado é o rituximabe em combinação com quimioterapia.

Desfechos

Em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos à eficácia e segurança elencados pelos especialistas. Adicionalmente, o grupo elaborador optou por acrescentar evidências sobre eventos adversos gerais e taxa de resposta, como desfecho secundário, pelo seu potencial uso no desenvolvimento de avaliações econômicas, e tendo em vista tratar-se de um desfecho intermediário robusto para avaliar o desempenho (taxa de resposta) do novo tratamento (53). A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Primários:

- **Sobrevida Global (SG):** definido como quanto tempo os pacientes diagnosticados com câncer vivem desde a data do diagnóstico ou início do tratamento. Em um ensaio clínico, medir a SG é uma maneira de ver como um novo tratamento funciona (54).
- **Sobrevida Livre de Progressão (SLP):** definido como o período durante e após o tratamento do câncer, em que um paciente vive com a doença, mas ela não piora. Em um ensaio clínico, medir a sobrevivência livre de progressão é uma maneira de ver como um novo tratamento funciona (55).
- **Qualidade de vida:** Muitos ensaios clínicos avaliam os efeitos do câncer e seu tratamento na qualidade de vida. Esses estudos medem aspectos da sensação de bem-estar de um indivíduo e da capacidade de realizar atividades da vida diária (56).
- **Eventos adversos graves:** um problema médico inesperado que ocorre durante o tratamento com o medicamento, podendo ser qualquer evento adverso que resulte em morte, internação hospitalar inicial ou prolongada, uma experiência

com risco de vida (ou seja, risco imediato de morte); deficiência/incapacidade persistente ou significativa; evento considerado significativo pelo investigador por qualquer outro motivo (57).

Secundários

- Eventos adversos gerais: qualquer ocorrência médica, previsto em bula ou não, que ocorre pela primeira vez ou piora em gravidade a qualquer momento após a primeira utilização do medicamento do estudo e que não necessariamente tem que ter uma causal relação com o medicamento (58).

- Taxa de resposta: Muitos estudos usam os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) para analisar como o tratamento funciona (resposta). De acordo com os critérios RECIST, a área do câncer é medida antes e depois do tratamento, para ver o quanto o tamanho do câncer mudou. As respostas podem ser classificadas como (58):

- Resposta completa: Não há sinais de câncer nos exames realizados
- Resposta parcial: O câncer encolheu em pelo menos um terço (30%) e não há sinais de que o câncer tenha crescido em qualquer outro lugar do corpo
- Doença estável: O câncer permaneceu do mesmo tamanho, não melhorou nem piorou
- Progressão da doença: O câncer cresceu em pelo menos um quinto (20%) ou há novas áreas de câncer
- Taxa de resposta geral: O número total de pessoas cujo câncer desapareceu (uma resposta completa) ou diminuiu (uma resposta parcial).

Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico ou número de participantes ou tempo de acompanhamento. Entretanto, revisões sistemáticas que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação, ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas, foram excluídas. Adicionalmente, foram excluídos estudos relatados apenas em resumo de congresso.

Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em outubro de 2022 nas seguintes plataformas: PubMed e EMBASE. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. Além dos termos de busca relacionados à LF, obinutuzumabe e rituximabe, um filtro de busca por ECR e revisões sistemáticas também foi usado para capturar estudos potencialmente relevantes.

Foram combinados os termos “follicular lymphoma” e “Obituzumabe”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar ECR (59). Está estratégia de busca objetivou recuperar todos os ECR que compararam a combinação de obituzumabe + quimioterapia vs. Rituximabe + quimioterapia em pacientes com LF recém diagnosticados.

Quadro E - Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no PubMed.

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
1	Randomized Controlled Trials as Topic/	158,309
2	randomized controlled trial/	579,325
3	Random Allocation/	106,889
4	Double Blind Method/	173,366
5	Single Blind Method/	32,249

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
6	clinical trial/	536,285
7	clinical trial, phase i.pt.	24,315
8	clinical trial, phase ii.pt.	38,761
9	clinical trial, phase iii.pt.	21,032
10	clinical trial, phase iv.pt.	2,364
11	controlled clinical trial.pt.	95,078
12	randomized controlled trial.pt.	579,325
13	multicenter study.pt.	326,743
14	clinical trial.pt.	536,285
15	exp Clinical Trials as topic/	377,777
16	or/1-15	1,535,889
17	(clinical adj trial\$.tw.	452,174
18	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	192,085
19	PLACEBOS/	35,924
20	placebo\$.tw.	240,106
21	randomly allocated.tw.	34,630
22	(allocated adj2 random\$).tw.	38,288
23	or/17-22	748,549
24	16 or 23	1,859,991
25	case report.tw.	375,700
26	letter/	1,196,918
27	historical article/	368,834
28	or/25-27	1,923,199
29	24 not 28	1,818,245
30	exp Lymphoma, Follicular/	6,745
31	Obinutuzumab.mp.	800
32	29 and 30 and 31	42

Foram combinados os temas “follicular lymphoma” e “Obinutuzumabe”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar ECR (59). Esta estratégia de busca objetivou recuperar todos os ECR que compararam a combinação de obinutuzumabe + quimioterapia vs. Rituximabe + quimioterapia em pacientes com LF recém diagnosticados.

Quadro F - Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no Embase.

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
1	Clinical Trial/	1,047,413
2	Randomized Controlled Trial/	733,244

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
3	controlled clinical trial/	467,507
4	multicenter study/	340,222
5	Phase 3 clinical trial/	63,679
6	Phase 4 clinical trial/	4,995
7	exp RANDOMIZATION/	95,653
8	Single Blind Procedure/	47,999
9	Double Blind Procedure/	199,933
10	Crossover Procedure/	71,811
11	PLACEBO/	386,847
12	randomi?ed controlled trial\$.tw.	298,154
13	rct.tw.	49,123
14	(random\$ adj2 allocat\$).tw.	51,574
15	single blind\$.tw.	29,726
16	double blind\$.tw.	234,782
17	((treble or triple) adj blind\$).tw.	1,672
18	placebo\$.tw.	350,343
19	Prospective Study/	803,677
20	or/1-19	2,771,148
21	Case Study/	89,226
22	case report.tw.	502,530
23	abstract report/ or letter/	1,255,756
24	Conference proceeding.pt.	0
25	Conference abstract.pt.	4,569,782
26	Editorial.pt.	740,582
27	Letter.pt.	1,243,303
28	Note.pt.	910,448
29	or/21-28	7,986,203
30	20 not 29	2,002,337
31	exp follicular lymphoma/	19,132
32	exp obinutuzumab/	3,668
33	30 and 31 and 32	85

Foram combinados os temas “follicular lymphoma” e “Obituzumabe”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar RS (59). Está estratégia de busca objetivou recuperar todos as RS que compararam a combinação de obituzumabe + quimioterapia vs. Rituximabe + quimioterapia em pacientes com LF recém diagnosticados.

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
1	Meta-Analysis as Topic/	21,795
2	meta analy\$.tw.	247,451
3	metaanaly\$.tw.	2,475
4	Meta-Analysis/	169,546
5	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	261,804
6	exp Review Literature as Topic/	20,959
7	or/1-6	419,180
8	cochrane.ab.	121,863
9	embase.ab.	138,770
10	(psychlit or psyclit).ab.	917
11	(psychinfo or psycinfo).ab.	53,411
12	(cinahl or cinhal).ab.	41,608
13	science citation index.ab.	3,603
14	bids.ab.	641
15	cancerlit.ab.	637
16	or/8-15	222,644
17	reference list\$.ab.	21,232
18	bibliograph\$.ab.	21,477
19	hand-search\$.ab.	8,219
20	relevant journals.ab.	1,316
21	manual search\$.ab.	5,666
22	or/17-21	52,000
23	selection criteria.ab.	34,752
24	data extraction.ab.	29,676
25	23 or 24	61,844
26	Review/	3,061,754
27	25 and 26	33,152
28	Comment/	983,177
29	Letter/	1,196,918
30	Editorial/	623,572
31	animal/	7,184,729
32	human/	20,826,413
33	31 not (31 and 32)	5,024,201
34	or/28-30,33	7,054,351
35	7 or 16 or 22 or 27	501,260
36	35 not 34	476,710

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
37	exp Lymphoma, Follicular/	6,745
38	obinutuzumab.mp.	800
39	36 and 37 and 38	4

Foram combinados os termos “follicular lymphoma” e “Obinutuzumab”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar RS (59). Esta estratégia de busca objetivou recuperar todos as RS que compararam a combinação de obinutuzumab + quimioterapia vs. Rituximab + quimioterapia em pacientes com LF recém diagnosticados.

Quadro H - Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no Embase.

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
1	exp Meta Analysis/	261,109
2	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	318,142
3	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	317,091
4	or/1-3	524,758
5	cancerlit.ab.	738
6	cochrane.ab.	154,414
7	embase.ab.	172,320
8	(psychlit or psyclit).ab.	1,004
9	(psychinfo or psycinfo).ab.	50,764
10	(cinahl or cinhal).ab.	48,530
11	science citation index.ab.	4,143
12	bids.ab.	812
13	or/5-12	265,427
14	reference lists.ab.	22,686
15	bibliograph\$.ab.	27,323
16	hand-search\$.ab.	10,054
17	manual search\$.ab.	6,657
18	relevant journals.ab.	1,553
19	or/14-18	61,575
20	data extraction.ab.	35,978
21	selection criteria.ab.	42,804
22	20 or 21	76,231
23	review.pt.	2,965,344
24	22 and 23	35,708
25	letter.pt.	1,243,303
26	editorial.pt.	740,582
27	animal/	1,591,255

#	Query	Resultados de 23 de outubro de 2022
28	human/	24,088,664
29	..nlp 27 not (27 and 28) {Including Related Terms}	113,285
30	or/25-26,29	2,097,110
31	4 or 13 or 19 or 24	619,834
32	31 not 30	604,345
33	exp follicular lymphoma/	19,132
34	exp rituximab/	99,833
35	exp obinutuzumab/	3,668
36	32 and 33 and 34 and 35	19

Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan, onde duplicatas foram identificadas e removidas (60). Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Extração dos dados

Extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

- Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; critério diagnóstico; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para braço tratamento como comparador, quando pertinente; cointervenções; desenho do estudo; método de randomização e de sigilo de alocação; equilíbrio das características de baseline; cegamento de participantes; análise por Intention-to-treat (ITT); desvios e desequilíbrio de cointervenções; desfechos incompletos; cegamento de avaliador; e relato seletivo de resultado. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho.
- Características dos participantes: para cada grupo de intervenção avaliado serão coletadas informações sobre o número de participantes por alternativa comparada, sexo; idade média, estado histológico da doença, número de esquemas antilinfoma sistêmicos anteriores, tratamento anterior com rituximabe, regime anterior de quimioterapia contendo rituximabe e tempo desde a última terapia antilinfoma.
- Desfechos e resultados: definição e time-point de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos (i.e., sobrevida livre de progressão): média, desvio-padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos (i.e., número de evento adverso, pacientes com evento adverso e pacientes com evento adverso grave): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do relatado), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p.

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés do ECR foi utilizada a ferramenta Risk of Bias (RoB 2.0) (61). Como preconizado pelas ferramentas, a avaliação foi feita no nível do estudo, do desfecho e do resultado, quando pertinente.

Síntese e análise dos dados

Síntese e representação individual dos resultados: As características do estudo, características dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa e a estatística descritiva

(frequência absoluta e relativa, média e DP ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados. Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores de efeito.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) Working Group (62), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (63). Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação). Desfechos primários foram avaliados.

Seleção dos estudos

Foram recuperadas 150 publicações nas bases de dados consultadas, restando 120 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 112 registros foram considerados irrelevantes na triagem e cinco foram excluídos na etapa de leitura na íntegra, o que pode ser observado na figura abaixo. Estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados na Quadro 1. Nenhuma RS com ou sem meta-análise foi selecionada porque o estudo GALLIUM (34), foi o único estudo relatado e descrito nas RS que avaliaram a população e as intervenções conforme a pergunta PICO estruturada acima.

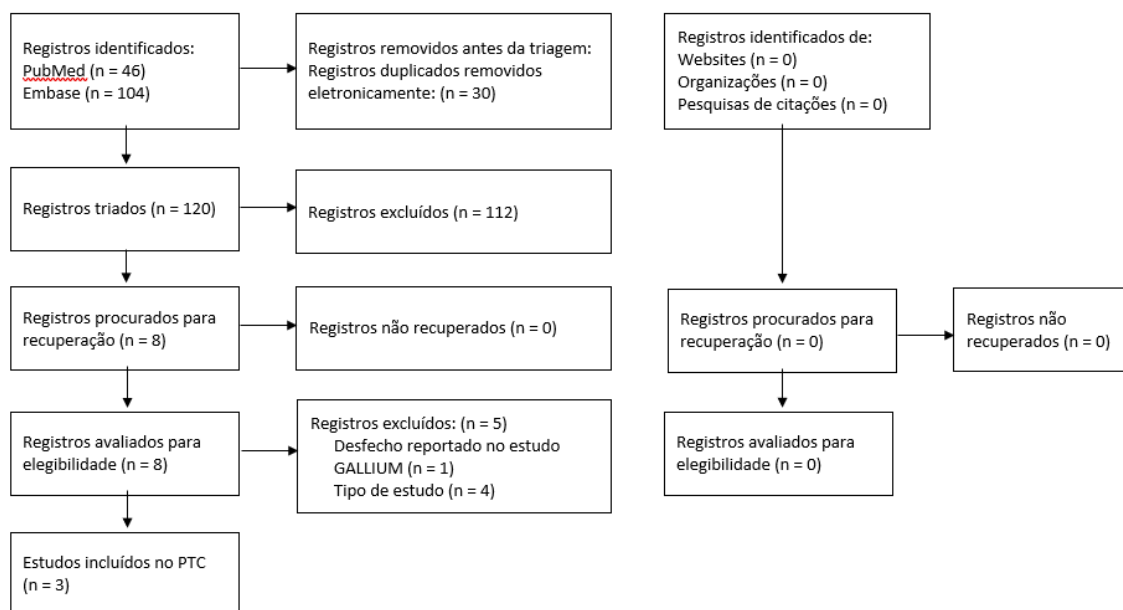


Figura B - Fluxograma de seleção dos estudos.

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/>

Os estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados no Quadro I.

Quadro I - Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos

Primeiro autor	Título	Motivo de exclusão
Claustre	Comparative analysis of rituximab or obinutuzumab combined with CHOP in first-line treatment of follicular lymphoma	Tipo de estudo

Primeiro autor	Título	Motivo de exclusão
Amitai	Obinutuzumab-related adverse events: A systematic review and meta-analysis	GALLIUM foi o único estudo que atende aos critérios do PICO incluído na RS
Thielen	Obinutuzumab in Combination with Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular Lymphoma : An Evidence Review Group Evaluation of the NICE Single Technology Appraisal	Tipo de estudo
O'Nions	The role of obinutuzumab in the management of follicular lymphoma	Tipo de estudo
Guzauskas	Obinutuzumab plus chemotherapy followed by obinutuzumab monotherapy is cost-effective vs. rituximab plus chemotherapy followed by rituximab monotherapy for previously untreated follicular lymphoma patients in the United States	Tipo de estudo

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Para desfechos de eficácia e segurança, as avaliações resultaram em ‘algumas preocupações’ quanto ao risco de viés geral devido à ausência de cegamento de participantes para o desfecho de qualidade de vida (subjeto). Para os demais desfechos, considerou-se baixo risco de viés em todos os domínios.

Descrição dos estudos incluídos

Foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR) fase 3 e aberto – GALLIUM. GALLIUM é um estudo de fase III, randomizado e aberto em pacientes com LF não tratados previamente, LF CD20 positivo (grau 1 a 3a) com doença avançada (estágio III ou IV, ou estágio II com doença em massa [tumor de ≥ 7 cm em a maior dimensão]), pelo menos uma lesão que pode ser avaliada por medição bidimensional, pontuação de status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 2 (em uma escala de 5 pontos, com números mais altos indicando incapacidade crescente) e função hematológica adequada.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber infusões intravenosas de obinutuzumabe (n = 601) na dose de 1.000 mg (nos dias 1, 8 e 15 do ciclo 1 e no dia 1 dos ciclos subsequentes) ou rituximabe (n = 601) na dose de 375 mg/m² de área de superfície corporal (no dia 1 de cada ciclo) por seis ou oito ciclos, dependendo do esquema quimioterápico. O regime de quimioterapia — ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP); ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CVP); ou bendamustina — foi estipulado em cada local, com todos os pacientes de cada local recebendo o mesmo regime. Os pacientes que tiveram resposta completa (RC) ou parcial (RP) ao final da terapia de indução receberam tratamento de manutenção com o mesmo anticorpo que receberam na indução, na dose de 1000 mg de obinutuzumabe ou 375 mg de rituximabe por metro quadrado a cada 2 meses por 2 anos ou até a progressão da doença ou retirada do estudo. O desfecho primário foi a SLP, conforme avaliado pelo investigador, entre os pacientes com LF. Os resultados foram publicados após um acompanhamento médio de 41,1 meses (34). As características do ECR e dos participantes analisados estão descritas no Quadro J.

Quadro J - Caracterização do ensaio clínico randomizado selecionado (GALLIUM, NCT01332968).

Características gerais da população	País ou N. de centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas	Financiamento
Pacientes com idade ≥ 18 anos com LF CD20 positivo, histologicamente documentado, não tratado previamente (grau 1-3a) que apresentavam doença avançada (estágio III ou IV, ou estágio II com doença em massa [tumor de ≥ 7 cm em a maior dimensão]), pelo menos uma lesão que pode ser avaliada por medição bidimensional, uma pontuação de status de desempenho do ECOG de 0 a 2 (em uma escala de 5 pontos, com números mais altos indicando incapacidade crescente) e hematológica adequada função.	Austrália, Canadá, China, EUA, Reino Unido, e 9 países da Europa	2011-2014	41,1 meses (intervalo: 0 – 61,1 meses)	Terapia de indução: Obinutuzumabe, 1.000 mg (nos dias 1, 8 e 15 do ciclo 1 e no dia 1 dos ciclos subsequentes) Rituximabe, 375 mg/m ² (no dia 1 de cada ciclo) Regime de quimioterapia: CHOP, CVP ou bendamustina Os pacientes com RC ou RP ao final da terapia de indução receberam tratamento de manutenção com o mesmo anticorpo que receberam na indução, Obinutuzumabe 1000 mg ou Rituximabe 375 mg/m ² , a cada 2 meses por 2 anos ou até a progressão da doença ou retirada do estudo.	F. Hoffmann-La Roche

Fonte: Elaboração própria. CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona, CVP: ciclofosfamida, vincristina e prednisona, ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, LF: linfoma folicular, RC: resposta completa, RP: resposta parcial

Quadro K - Características dos participantes incluído no estudo GALLIUM.

N participantes (homens)	Idade mediana (range)	Status de risco FLIPI – N (%)	Envolvimento da medula óssea — N/total (%)	Envolvimento extranodal - N (%)	Esquema de quimioterapia — N (%)
1.202 (563)	59 (23- 88)	Grupo Obinutuzumabe Baixo risco: 127 (21,3) Risco intermediário: 225 (37,3) Alto risco: 249 (41,4) Grupo Rituximabe Baixo risco: 125 (20,8) Risco intermediário: 223 (37,1) Alto risco: 253 (42,1)	Grupo Obinutuzumabe 318/592 (53,7) Grupo Rituximabe 295/598 (49,3)	Grupo Obinutuzumabe 392 (65,2) Grupo Rituximabe 396 (65,9)	Grupo Obinutuzumabe Bendamustina: 345 (57,4) CHOP: 196 (32,4) CVP: 60 (10,1) Grupo Rituximabe Bendamustina: 341 (56,7) CHOP: 203 (33,8) CVP: 57 (9,5)

Fonte: Elaboração própria. CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona, CVP: ciclofosfamida, vincristina e prednisona, LF: linfoma folicular, FLIPI: Os grupos de risco de acordo com o Folicular Lymphoma International Prognostic Index, N: número, RC: resposta completa, RP: resposta parcial

Os estudos desenvolvidos por Seymour et al. (2019) (35) e Davies et al. (2020) (36) foram análise exploratória do estudo GALLIUM que objetivaram avaliar a progressão da doença ou morte devido a progressão da doença dentro de 24 meses após a randomização e a qualidade de vida relacionada com saúde, respectivamente. Devido ambos os estudos terem realizado uma análise exploratória dos mesmos pacientes avaliados no estudo GALLIUM, eles não foram descritos nos Quadros J e K anteriormente, pois apresentam as mesmas características de estudo e participantes

Efeitos desejáveis da tecnologia

Entre os efeitos desejáveis, este relatório focou no tempo de SLP e SG, melhora da qualidade de vida e taxa de resposta ao tratamento. Uma vez que os pacientes incluídos no estudo GALLIUM utilizaram diferentes esquemas quimioterápicos (bendamustina, CHOP ou CVP) em associação com o anticorpo monoclonal (obinutuzumabe ou rituximabe), foram relatados os resultados para os subgrupos que receberam CHOP e CVP sempre que possível, uma vez que a bendamustina não está disponível no SUS.

Em reunião de escopo, os especialistas também destacaram o subgrupo de interesse referente a pacientes que apresentam progressão em 24 meses (precoce) da doença (pacientes com POD24), que poderiam se beneficiar desta tecnologia. Dessa forma, os resultados do estudo de Seymour 2019 (35) para os 155 pacientes que apresentaram progressão da doença em 24 meses (57 e 98 inicialmente randomizados para obinutuzumabe e rituximabe, respectivamente) serão descritos a seguir.

Sobrevida global

Os resultados de SG estão imaturos (medianas não foram alcançadas). Foram observadas menos mortes em pacientes tratados com obinutuzumabe associado com quimioterapia vs. rituximabe associado com quimioterapia (43 vs. 52, Hazard Ratio (HR): 0,82 (IC 95%: 0,54 a 1,22; P=0,32), no entanto, não foi observado diferenças estatísticas entre os grupos. A frequência de mortes foi maior em pacientes tratados com bendamustina (10%; 66 de 686) do que em pacientes tratados com CHOP (5%; 20 de 399) ou CVP (8%; 9 de 117)(34). Os dados de SG não foram relatados por subgrupos de acordo com o tipo de quimioterapia recebido.

No estudo GALLIUM, 56 de 155 pacientes com POD24 morreram, sendo 40 mortes devido à progressão da doença (15 no grupo obinutuzumabe e 25 no grupo rituximabe). A taxa de mortalidade por 100 pacientes-ano em pacientes com POD24 foi de 2,1 (IC95% 1,6 a 2,8) no grupo que recebeu obinutuzumabe e de 2,6 (IC95% 2,0 a 3,4) no grupo que recebeu rituximabe. Não foram apresentados os HR comparando a sobrevida entre os grupos de intervenção. A sobrevida pós-progressão em pacientes com POD24 foi semelhante nos dois grupos de tratamento em um acompanhamento médio pós-progressão de 22,6 meses (35).

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Após um acompanhamento médio de 41,1 meses, o tempo de SLP mostrou um resultado superior no grupo obinutuzumabe mais quimioterapia (HR: 0,68; IC 95%: 0,54 - 0,87; P=0,0016). O benefício do obinutuzumabe sobre rituximabe também foi observado com todos os três esquemas quimioterápicos (teste de interação P=0,75) com HRs para SLP avaliada pelo investigador de 0,63 (IC 95%: 0,46 - 0,88) para bendamustina, HR: 0,72 (IC 95%: 0,48 - 1,10) para CHOP, e HR: 0,79 (IC 95%: 0,42 - 1,47) para PVC. Além disso, as taxas de SLP em 3 anos foram maiores no grupo obinutuzumabe mais quimioterapia do que no grupo rituximabe mais quimioterapia (34).

Progressão da doença dentro de 24 meses após a randomização (evento POD24)

A progressão da doença ou morte devido a doença progressiva dentro de 24 meses após a randomização ocorreu em 57 de 601 pacientes (9,5%) tratados com obinutuzumabe mais quimioterapia e 98 de 601 pacientes (16,3%) tratados com rituximabe mais quimioterapia; as taxas de incidência cumulativas foram de 10,1% (IC95%: 8 - 12%) e 17,4% (IC95%: 14 - 20%), respectivamente.

A redução média do HR baseada no risco de um evento POD24 com obinutuzumabe mais quimioterapia em relação à rituximabe mais quimioterapia foi de 46,0% (IC95%: 25,0 - 61,1%; P=0,0003, teste de Gray para igualdade) (**Figura C**). O risco de um evento SLP nos 24 meses após a randomização foi de 18,9% (IC95%: 15,9 - 22,4%) para rituximabe mais quimioterapia e 12,5% (IC95%: 10,1 - 15,6%) para obinutuzumabe mais quimioterapia; a redução do risco relativo para eventos de SLP foi de 33,9% (IC95%: 12,8 - 49,8%) (35).

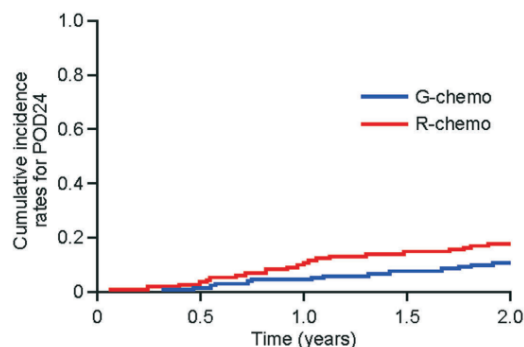


Figura C - Sobrevida livre de progressão (PFS) nos 24 meses após a randomização (POD24) por braço de tratamento.

Fonte: extraído de Seymour 2019.

Menos eventos POD24 ocorreram em pacientes com obinutuzumabe mais quimioterapia versus rituximabe mais quimioterapia em todos os três grupos de regime de quimioterapia avaliados. A maior taxa de eventos foi observada naqueles tratados com CVP. Os eventos POD24 foram mais comuns em pacientes com pontuação Índice Prognóstico Internacional de Linfoma Follicular (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index* - FLIPI) alta quando comparados aos pacientes com pontuação FLIPI intermediária ou baixa (35).

Qualidade de vida

Melhorias semelhantes na qualidade de vida relacionada à saúde foram observadas entre os pacientes tratados com quimioterapia associada a obinutuzumabe ou rituximabe, sugerindo que ambos os tratamentos reduziram os sintomas relacionados ao linfoma e efeitos colaterais relacionados ao tratamento não anularam as melhorias no bem-estar (36).

Proporções iguais de pacientes em ambos os braços alcançaram diferença minimamente importante na subescala específica de linfoma para avaliação funcional do tratamento (*FACT-Lym lymphoma-specific (LYMS) subscale*) e escalas resumidas durante o tratamento de indução, manutenção e acompanhamento. Melhorias semelhantes na qualidade de vida relacionada à saúde foram observadas entre os pacientes tratados com quimioterapia associada a obinutuzumabe ou rituximabe, sugerindo que ambos os tratamentos reduziram os sintomas relacionados ao linfoma e efeitos colaterais relacionados ao tratamento não anularam as melhorias no bem-estar.

Taxa de resposta ao tratamento

As taxas de resposta no final do tratamento de indução, avaliadas por tomografia computadorizada mais PET scan, não mostraram diferenças significativas entre obinutuzumabe e rituximabe para qualquer um dos regimes quimioterápicos (34).

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Em relação aos efeitos indesejáveis, este relatório focou nos desfechos de segurança relacionados aos eventos adversos (EAs) graves.

Os EAs de graus 3 a 5 ocorreram em 449 dos 595 que receberam obinutuzumabe (75,5%) e em 409 dos 597 que receberam rituximabe (68,5%) (risco relativo 1,01). Os EAs de grau 3 a 5 mais comuns entre os pacientes que receberam obinutuzumabe mais quimioterapia vs. rituximabe mais quimioterapia foram: neutropenia (75 vs. 69), leucopenia (45% vs. 38%), reações relacionadas à infusão (7% vs. 4%) e pneumonia (5% vs. 5%). Foram observadas diferenças substanciais entre os regimes de quimioterapia, com diferenças mais pronunciadas na frequência de EAs de grau 3 a 5 e EAs graves em pacientes tratados com CHOP e CVP do que em pacientes tratados com bendamustina. As análises de eventos adversos de interesse especial (categorias pré-especificadas ou agrupamentos de EAs) mostraram taxas de eventos mais altas no grupo obinutuzumabe do que no grupo rituximabe, incluindo neutropenia, infecções, segunda neoplasia, tumores hematológicos e eventos cardíacos (34).

Qualidade geral das evidências

A avaliação da qualidade da evidência está disponível no Quadro L. Em resumo, para desfechos primários e secundários a qualidade da evidência foi de ‘moderada’ a ‘baixa’. O estudo GALLIUM é um estudo aberto e por isso, foi rebaixado no

domínio de risco de viés para o desfecho de qualidade de vida (desfecho subjetivo). Para os desfechos SG, progressão em 24 meses após randomização e mortalidade em pacientes com POD24 não foram relatados resultados por subgrupo de quimioterapia recebido; uma vez que a maior parte dos pacientes recebeu o anticorpo monoclonal em associação com bendamustina, considerou-se a presença de evidência indireta, já que este tratamento não está disponível no SUS. Por fim, as análises de sobrevida livre de progressão foram rebaixadas devido à imprecisão do resultado para os subgrupos CHOP e CVP.

Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Com base na análise do estudo GALLIUM – um ECR randomizado aberto – que avaliou pacientes com LF avançado não tratados anteriormente, parece não haver benefícios incrementais em termos de SG pelo uso de obinutuzumabe quando comparado ao rituximabe, quando combinados com quimioterapia no tratamento de indução seguido por 2 anos de tratamento de manutenção utilizando apenas o anticorpo.

O uso do obinutuzumabe prolongou a SLP na população geral do estudo; entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa quando avaliados os subgrupos que receberam quimioterapia CHOP ou CVP (opções disponíveis no SUS). Cabe destacar que o tamanho amostral pode ter interferido nestes resultados já que a maior parte dos pacientes recebeu bendamustina como quimioterapia.

Os EAs de grau 3 a 5 foram mais comuns com o obinutuzumabe mais quimioterapia (449/595; 75,5%) do que com rituximabe mais quimioterapia (409/597; 68,5%), com preocupações especiais relacionadas à neutropenia, trombocitopenia e anemia para os grupos que receberam obinutuzumabe associado a CHOP ou CVP.

Considerando a ausência de benefício na SG, a incerteza quanto ao benefício em SLP para a associação com as quimioterapias atualmente disponíveis no SUS, e o perfil de segurança do obinutuzumabe, conclui-se que os efeitos desejáveis da substituição de rituximabe por obinutuzumabe parecem não superar os efeitos indesejáveis.

Quadro L - Avaliação da qualidade da evidência (GRADE).

Nº dos estudos	Descrição do estudo	Risco de viés	Avaliação de certeza				Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Obituzumabe	Rituximabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaio clínico randomizados	não grave	não grave	grave	grave	nenhuma	43/601 (7.2%)	52/601 (8.7%)	HR 0.82 (0.54 para 1.22)	15 menos por 1000 (de 39 menos para 18 mais)		CRÍTICO
Sobrevida global (seguimento: mediana 41.1 meses; avaliado com: HR)												
1	ensaio clínico randomizados	não grave	não grave	não grave	grave	nenhuma	O- quimio (geral) 120/601 (20%)	R- quimio (geral) 161/601 (27%)	R-quimio (geral) HR 0,68 (0,64 para 0,87)	Moderada		CRÍTICO
							O- CHOP 39/196 (20%)	R- CHOP 53/203 (26%)	R-CHOP HR 0,72 (0,48 para 1,10)			
							O-CVP 21/60		R-CVP HR 0,79 (0,42 para 1,47)			

Nº dos estudo s	Deline amento do estudo	Avaliação de certeza					Nº de pacientes		Efeito		Cert eza	Imp ortância
		R isco de viés	Inco nsistência	E vidência indireta	Im precisão	Outr as consideraçõ es	Obinu tuzumabe	Rit uximabe	Relativo (95% CI)	A bsoluto (95% CI)		

(35%)

R-
CVP

20/

57

(35

%)

Sobrevida livre de progressão avaliada por comitê revisor independente (seguimento: mediana 41.1 meses; avaliado com: HR)

O-
quimio (geral)

108/60

1 (18%)

R-
quimio

(geral)

141

/601 (24%)

R-quimio (geral)

HR 0,72

(0,56 para 0,83)

1 ensaios

clínicos

randomizados

n

ão

grave

não

grave

nã

o grave

gra

ve b

nenhu

m

O-
CHOP

37/196

(19%)

O-CVP

13/60

(22%)

R-
CHOP

47/

203

(23

%)

R-CHOP

HR 0,83

(0,54 para 1,28)

R-CVP

HR 0,70

(0,33 para 1,49)

⊕⊕

⊕○

Moderada

CRÍ

TICO

Nº dos estudos	Descrição do estudo	Risco de viés	Avaliação de certeza				Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Obituário	Ritmo	Relativo (95% CI)	absoluto (95% CI)		
1	Ensaios clínicos randomizados	Não grave	Não grave	Grave	Não grave	nenhum	57/601 (9.5%)	R- CVP 15/57 (26%)	RR 0.54 (0.39 para 0.75)	75 menos por 1000 (de 99 menos para 41 menos)	⊕⊕ ⊕○ Moderada	IMP ORTANTE
Progressão em 24 meses após randomização (evento POD24) (seguimento: média 24 meses)												
1	Ensaios clínicos randomizados	Não grave	Não grave	Grave	Não grave	nenhum	19/57 (33.3%)	37/98 (37.8%)	RR 0.88 (-- para --)	45 menos por 1000 (de -- para --)	⊕⊕ ⊕○ Moderada	IMP ORTANTE
Mortalidade em pacientes com POD24 (seguimento: mediana 41.1 meses)												
Qualidade de vida (seguimento: mediana 41.1 meses)												

Nº dos estudos	Descrição do estudo	Avaliação de certeza					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Obinutuzumabe	Rituximabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	Ensaio clínico randomizado	Grave	Não grave	Grave	Não grave	Nenhuma	Ao longo do tratamento, a qualidade de vida média relacionada à saúde permaneceu semelhante em ambos os braços. Proporções iguais de pacientes em ambos os braços alcançaram diferença minimamente importante na subescala específica de linfoma para avaliação funcional do tratamento (FACT-Lym lymphoma-specific (LYMS) subscale) e escalas resumidas durante o tratamento de indução, manutenção e acompanhamento. Melhorias semelhantes na qualidade de vida relacionada à saúde foram observadas entre os pacientes tratados com quimioterapia associada à obinutuzumabe ou rituximabe, sugerindo que ambos os tratamentos reduziram os sintomas relacionados ao linfoma e efeitos colaterais relacionados ao tratamento não anularam as melhorias no bem-estar.				⊕⊕ ○○ Baixa	IMP ORTANTE
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	449/595 (75.5%)	409/597 (68.5%)	Os EAs de grau 3 a 5 foram mais comuns com o O-químio do que com R-químio, com taxas mais altas		⊕⊕ ⊕⊕ Alta	IMP ORTANTE

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Esta avaliação econômica tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental do uso da obinutuzumabe mais quimioterapia comparada ao rituximabe mais quimioterapia (disponíveis no Sistema Único de Saúde [SUS]) na perspectiva do SUS.

Para a análise, foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE]) em Excel. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o checklist CHEERS *Task Force Report*.

Quadro M - Características da avaliação econômica.

Antecedentes e objetivos	A presente avaliação econômica tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental do uso de obinutuzumabe mais quimioterapia comparada ao rituximabe.
População-alvo	Indivíduos com linfoma folicular recém diagnosticados
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Obinutuzumabe mais quimioterapia CHOP (O-CHOP) vs. Rituximabe mais quimioterapia CHOP (R-CHOP) e Obinutuzumabe mais quimioterapia CVP (O-CVP) vs. Rituximabe mais quimioterapia CVO (R-CVP)
Horizonte temporal	40 anos
Taxa de desconto	5% para custos e efeitos da avaliação econômica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganho Anos de vida ganho
Estimativas de efetividade	GALLIUM ClinicalTrials.gov número, NCT01332968
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, administração, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais do tipo sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; CVP: ciclofosfamida, vincristina e prednisona; O- obinutuzumabe; R- rituximabe.

Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não teve um protocolo disponibilizado a priori.

População-alvo

As características da coorte padrão de pacientes (pacientes da análise principal) foram baseadas em dados do estudo GALLIUM (6). Resumidamente, a idade mediana dos pacientes no grupo obinutuzumabe foi de 60 anos, sendo 47,1% dos pacientes do sexo masculino. No grupo rituximabe, a idade mediana foi de 58 anos e 46.6% deles eram do sexo masculino.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Intervenção e comparadores

Considerando as evidências disponíveis (estudo GALLIUM) e os regimes quimioterápicos atualmente disponíveis no SUS, foram realizadas duas análises. Os esquemas de quimioterapia incluíram CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; a cada 3 semanas por 6 ciclos) ou CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona; a cada 3 semanas por 8 ciclos) (42). Assim, foram comparados os seguintes tratamentos (42):

- Obinutuzumabe associado a CHOP (O-CHOP) comparado a rituximabe associado a CHOP (R-CHOP)
- Obinutuzumabe associado a CVP (O-CVP) comparado a rituximabe associado a CVP (R-CVP)

Os regimes de tratamento consistiram em obinutuzumabe 1.000 mg administrados no dia 1, dia 8 e dia 15 do primeiro ciclo de tratamento, seguidos por 1.000 mg administrados no dia 1 de cada ciclo de tratamento subsequente (ciclos 2 a 8) em combinação com quimioterapia. O tratamento com rituximabe consistiu em 8 ciclos com quimioterapia.

Considerou-se a terapia de manutenção pós-indução no braço obinutuzumabe (1000 mg IV a cada 2 meses por 2 anos ou até a progressão da doença) entre os pacientes sem progressão da doença após a fase indução (42). Não se considerou a terapia de manutenção para o rituximabe, uma vez que esta forma de tratamento não está prevista no SUS.

Horizonte temporal, ciclos e taxa de desconto

A duração do ciclo foi de mensal e o horizonte de tempo do modelo foi life-time (horizonte de vida), partindo do pressuposto de que, dada a taxa de mortalidade desses pacientes e expectativa de vida da população brasileira, um período de 40 anos seria capaz de determinar de forma abrangente todos os benefícios e custos relacionados aos dois tratamentos comparados.

Desfechos da avaliação econômica

Custos diretos e a efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ganho, anos de vida ganho e respectivas razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) foram considerados os desfechos primários dessa análise.

Racional da avaliação econômica

O obinutuzumabe foi submetido e analisado por outras agências de ATS como The *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADTH) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)(40). Tanto na submissão do CADTH como no NICE, a empresa utilizou um modelo Markov de estado transição com 4 estados para estimar a relação custo-efetividade (40,41):

- estado livre de progressão (que a empresa ainda dividiu em 2 sub-estados: com e sem tratamento)
- estado de doença avançada precoce (progressão dentro de 2 anos após o início do tratamento)
- estado de doença avançada tardia (progressão 2 ou mais anos após o início do tratamento)
- morte.

O comitê questionou a justificativa para separar a progressão precoce e tardia da doença. Os especialistas clínicos explicaram que as pessoas cuja doença progride precocemente têm um prognóstico pior do que as pessoas cuja doença progride tardiamente. O comitê aceitou a modelagem separada da doença de progressão precoce e tardia e o limite de 2 anos para diferenciá-los. No entanto, os dados (curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global) utilizados pela empresa para estimar a relação custo-efetividade não estão disponíveis, o que impossibilita replicarmos a estimativa para o grupo POD24.

Assim, uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU), frequentemente utilizada para informar as decisões de reembolso de medicamentos oncológicos (39). Esta modelagem foi escolhida uma vez que o ensaio clínico GALLIUM forneceu as curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) para a intervenção e o comparador, permitindo que estas sejam extrapoladas para o horizonte temporal da

análise através de distribuições paramétricas. As análises foram desenvolvidas com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde (38).

A PartSA seguiu o modelo conceitual apresentado na Figura 2 com os respectivos estados de saúde: pré-progressão, pós-progressão e óbito. A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. No início do modelo, todos os pacientes estavam no estado de saúde SLP. A proporção de pacientes no estado de saúde ‘óbito’ é calculada por 1-SG, enquanto a proporção de pacientes do estado ‘pós-progressão’ é calculada subtraindo a SLP da SG. O tempo em cada estado de saúde foi estimado pelo cálculo da área sob as curvas.

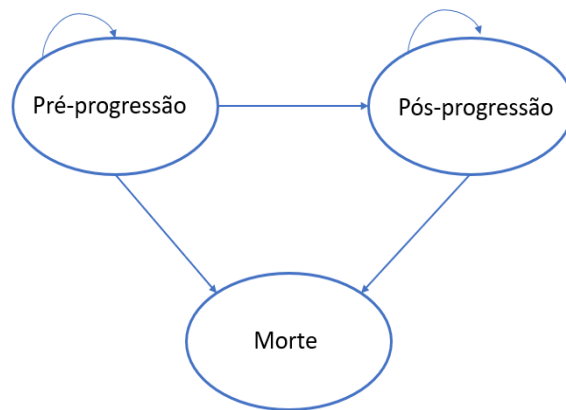


Figura D - Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.

As estimativas de SG para a população geral e SLP para os subgrupos CHOP e CVP foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier do estudo GALLIUM por meio da digitalização no software WebPlotDigitizer (versão 4.6). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuição exponencial, weibull, gompertz, log-logística, log-normal e gama generalizada, e aplicadas ao respectivo estado de saúde.

A adequação das curvas se deu por inspeção visual, considerando viabilidade clínica e priorizando o cenário mais conservador, seguido pela análise dos testes AIC/BIC. A distribuição com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) é considerado a curva de melhor ajuste (39). A SLP e SG empírica e suas extrapolações, assim como valores correspondentes de AIC/BIC.

Tabela A - Parâmetros para as curvas extrapoladas e testes AIC/BIC para a SG do braço R-quimioterapia (geral)

Curvas de Sobrevida Global R-CHOP						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Interceto	6,2269	5,962522	5,4689	5,2816	-	-
Escala	1,0000	0,900724	1,3498	0,6672	-	-
mu	-	-	-	-	-	5,9974
sigma	-	-	-	-	-	1,2326
Q	-	-	-	-	-	0,5451
shape	-	-	-	-	0,0001	-
rate	-	-	-	-	0,0020	-

AIC	467,753	469,3	475,18	475,718	469,7	469,9252
	8	161	98	0	433	
BIC	472,123	478,1	483,92	484,457	478,4	483,0349
	7	560	96	8	831	
Lambda	0,0020	0,001	-	0,0004	-	-
		3				
Gama	1,0000	1,110	-	1,4989	-	-
		2				

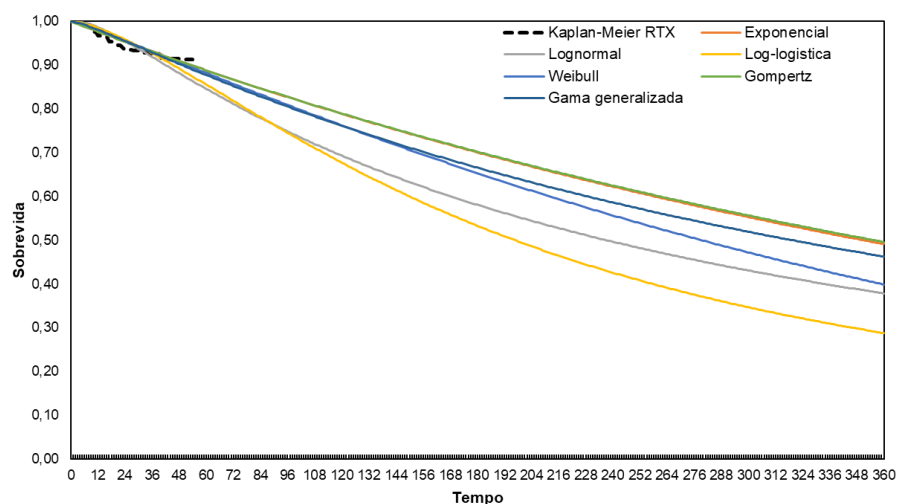


Figura E - KM e curvas extrapoladas para SG de R-quimioterapia (geral)

Tabela B - Parâmetros para as curvas extrapoladas e testes AIC/BIC para a SLP do braço R-CHOP

Curvas de Sobrevida Livre de Progressão R-CHOP						
	expone ncial	weib ull	lognor mal	loglogis tica	gomp ertz	gama generalizada
Interc epto	4,8141	4,293 885	4,2100	4,1330	-	-
Escala	1,0000	0,587 752	0,9950	0,5332	-	-
mu	-	-	-	-	-	4,1650
sigma	-	-	-	-	-	1,0720
Q	-	-	-	-	-	-0,2230
shape	-	-	-	-	0,034 4	-
rate	-	-	-	-	0,004 0	-
AIC	372,065 0	361,1 887	359,14 46	360,573 0	365,5 630	361,0447

BIC	375,322	367,7	365,65	367,088	372,0	370,8172
Lambda	5	037	95	0	780	-
Gama	0,0081	0,0007	-	0,0004	-	-
Gama	1,0000	1,7014	-	1,8754	-	-

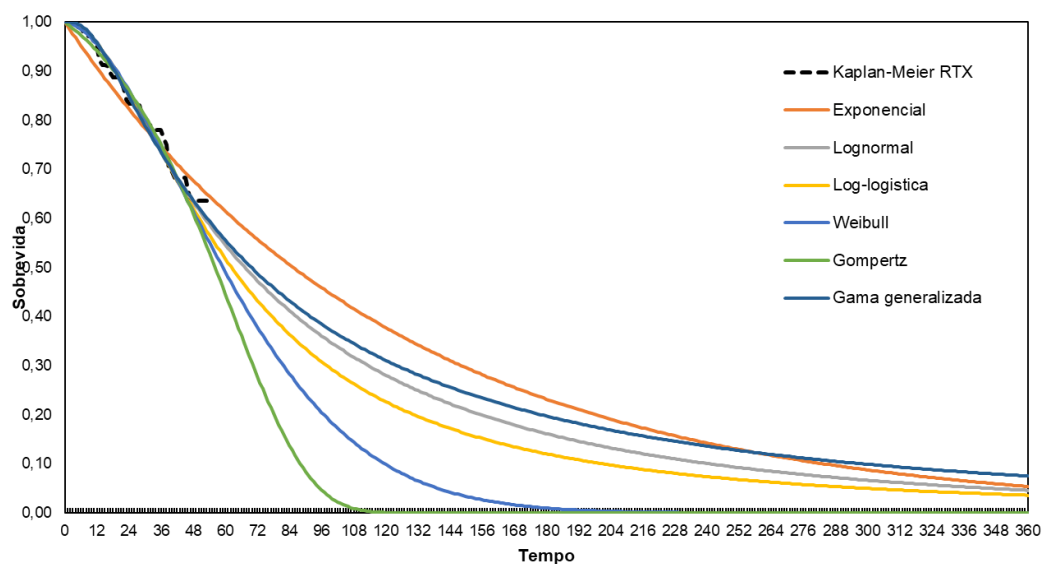


Figura F - KM e curvas extrapoladas para SLP de R-CHOP

Tabela C - Parâmetros para as curvas extrapoladas e testes AIC/BIC para a SG do braço O-quimioterapia (geral)

Curvas de Sobrevida Global O-CHOP						
	exponencial	weibull	lognormal	loglogística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	6,7015	6,718453	5,6741	5,4920	-	-
Escala	1,0000	1,005588	1,3095	0,6312	-	-
mu	-	-	-	-	-	6,5630
sigma	-	-	-	-	-	0,5740
Q	-	-	-	-	-	1,7950
shape	-	-	-	-	0,0000	-
rate	-	-	-	-	0,0012	-
AIC	319,010	321,0093	339,2449	330,3985	321,0074	323,0580
BIC	323,383	329,7559	347,9916	339,1451	329,7541	336,1780

Lamb da Gamm a	0,0012	0,001	-	0,0002	-	-
		3				
	1,0000	0,994	-	1,5843	-	-
		4				

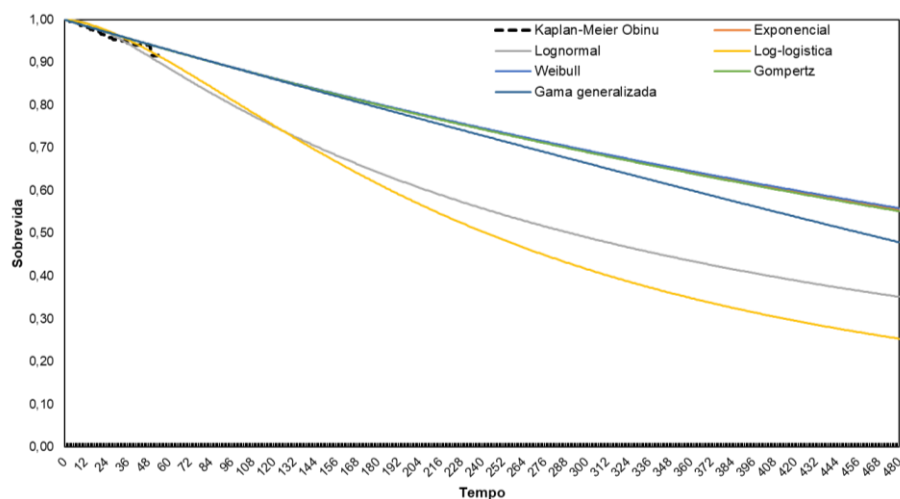


Figura G - KM e curvas extrapoladas para SG de O-quimioterapia (geral)

Tabela D - Parâmetros para as curvas extrapoladas e testes AIC/BIC para a SLP do braço O-CHOP

Curvas de Sobrevida Livre de Progressão O-CHOP						
	expone ncial	weib ull	lognor mal	loglogis tica	gomp ertz	gama generalizada
Interc epto	5,1222	4,648	4,6140	4,4683	-	-
Escala	1,0000	871	1,2360	0,6410	-	-
		106				
mu	-	-	-	-	-	4,6900
sigma	-	-	-	-	-	0,2290
Q	-	-	-	-	-	3,2800
shape	-	-	-	-	0,017	-
					3	
rate	-	-	-	-	0,004	-
					3	
AIC	287,814	285,5	282,28	285,184	288,3	288,2737
	8	780	79	0	847	
BIC	291,035	292,0	288,72	291,624	291,6	297,9348
	1	187	86	7	247	
Lamb da	0,0060	0,001	-	0,0009	-	-
		3				
Gamm a	1,0000	1,424	-	1,5600	-	-
		3				

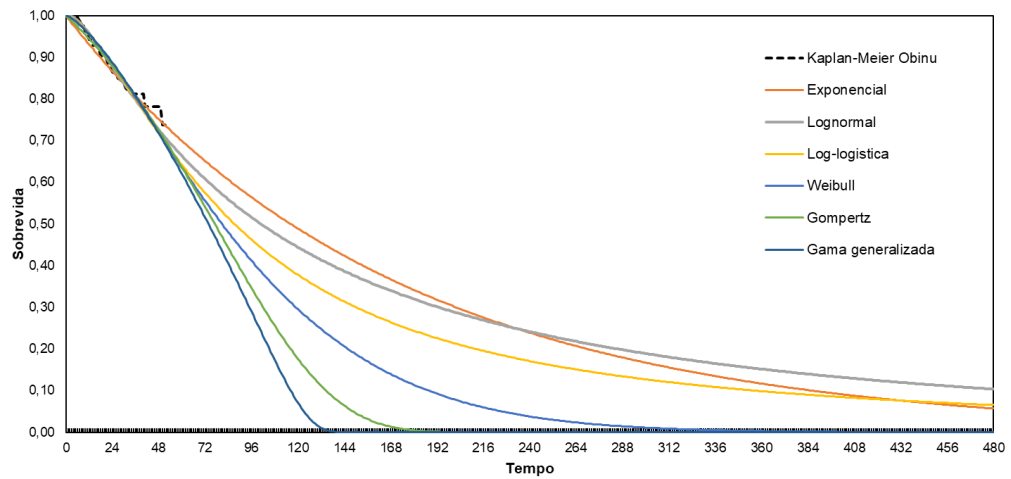


Figura H - KM e curvas extrapoladas para SLP para O-CHOP

Tabela E - Parâmetros para as curvas extrapoladas e testes AIC/BIC para a SLP do braço R-CVP

Curvas de Sobrevida Livre de Progressão R-CVP						
	exponencial	weibull	lognormal	log-logística	gompertz	gama generalizada
Intercepto	4,2668	4,3479	3,9821	3,9344	-	-
Escala	1,0000	84	1,5812	0,9057	-	-
mu	-	46	-	-	-	3,8920
sigma	-	-	-	-	-	1,6030
Q	-	-	-	-	-	-0,1470
shape	-	-	-	-	-0,0016	-
rate	-	-	-	-	0,0145	-
AIC	127,111	128,93	127,78	128,825	129,011	129,7471
BIC	2	87	94	0	0	135,4832
Lambda	3	27	35	1	1	-
Gama	0,0140	0,0192	-	0,0130	-	-
a	1,0000	0,9089	-	1,1042	-	-

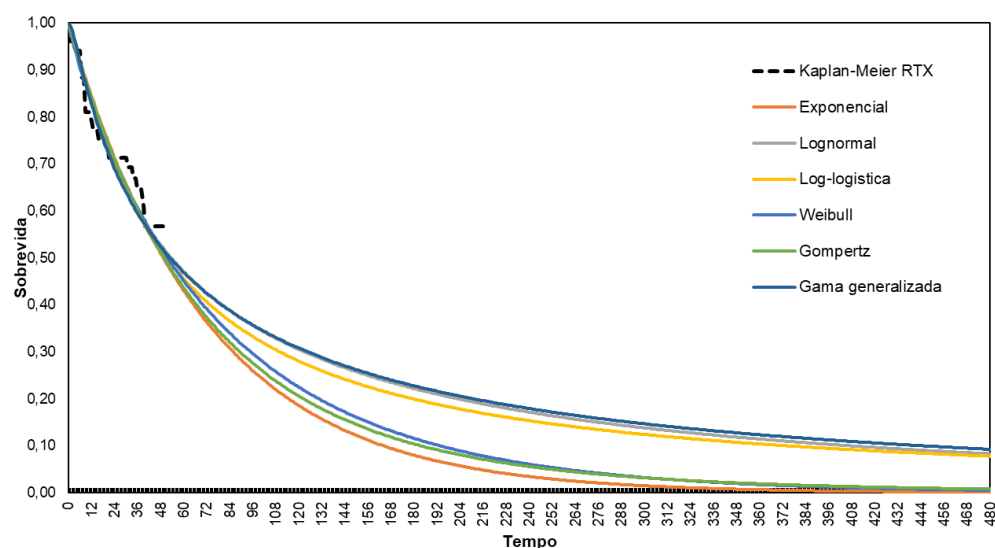


Figura I - KM e curvas extrapoladas para SLP para R-CVP

Tabela F - Parâmetros para as curvas extrapoladas e testes AIC/BIC para a SLP do braço O-CVP

Curvas de Sobrevida Livre de Progressão O-CVP						
	expone ncial	weib ull	lognor mal	loglogis tica	gomp ertz	gama generalizada
Interc	4,7546	4,233	4,1628	4,0919	-	-
epito		757				
Escala	1,0000	0,556	0,9606	0,5102	-	-
		237				
mu	-	-	-	-	-	4,2700
sigma	-	-	-	-	-	0,2520
Q	-	-	-	-	-	2,4400
shape	-	-	-	-	0,042	-
					5	
rate	-	-	-	-	0,003	-
					5	
AIC	112,962	110,3	110,27	110,503	111,1	112,3225
	6	646	00	3	112	
BIC	114,874	114,1	114,09	114,327	114,9	118,0586
	6	886	41	3	352	
Lamb	0,0086	0,000	-	0,0003	-	-
da		5				
Gamm	1,0000	1,797	-	1,9600	-	-
a		8				

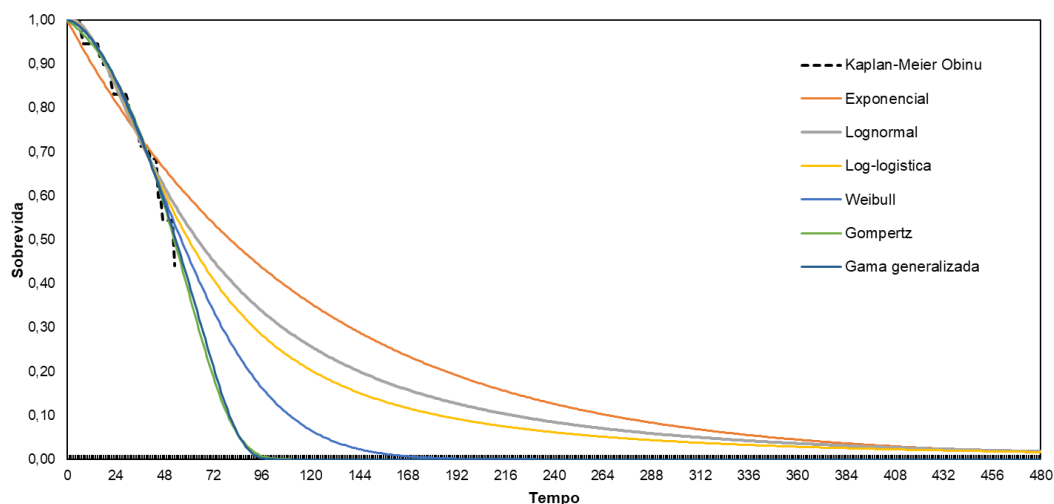


Figura J - KM e curvas extrapoladas para SLP para O-CVP

Efetividade e utilidade

A Figura K mostra as curvas de KM e as curvas extrapoladas com melhor ajuste escolhidas para o obinutuzumabe para a comparação O-CHOP vs. R-CHOP; as curvas escolhidas foram log-logística para SG e weibull para SLP, em ambos os braços.

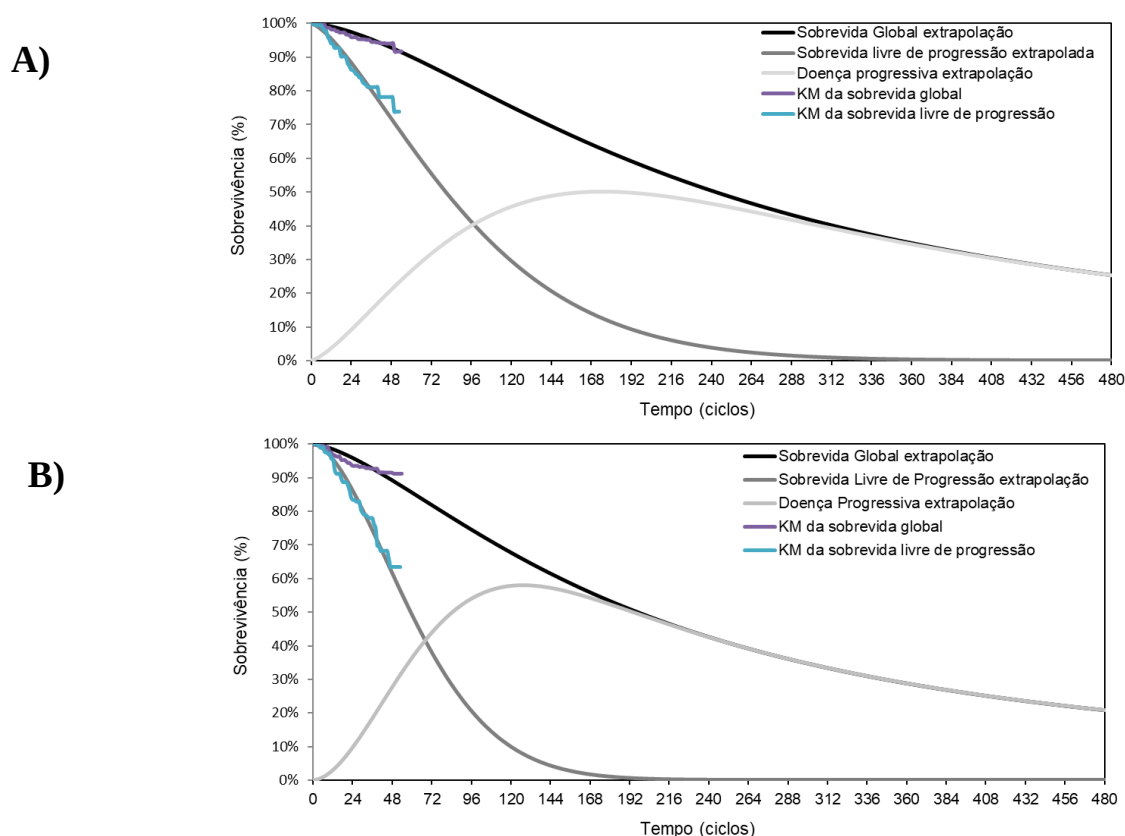
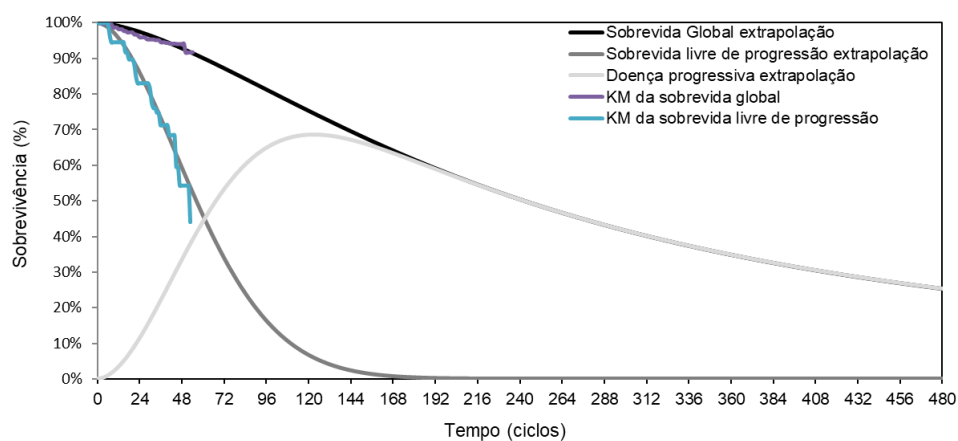


Figura K - Curvas de KM e curvas extrapoladas para SG e SLP referente ao **A)** O-CHOP e **B)** R-CHOP.

A **Figura L** mostra as curvas de KM e as curvas extrapoladas com melhor ajuste escolhidas para o obinutuzumabe para a comparação O-CVP vs. R-CVP; as curvas escolhidas foram log-logística para SG e weibull para SLP no braço O-CVP e exponencial para SLP no braço R-CVP.

A)



B)

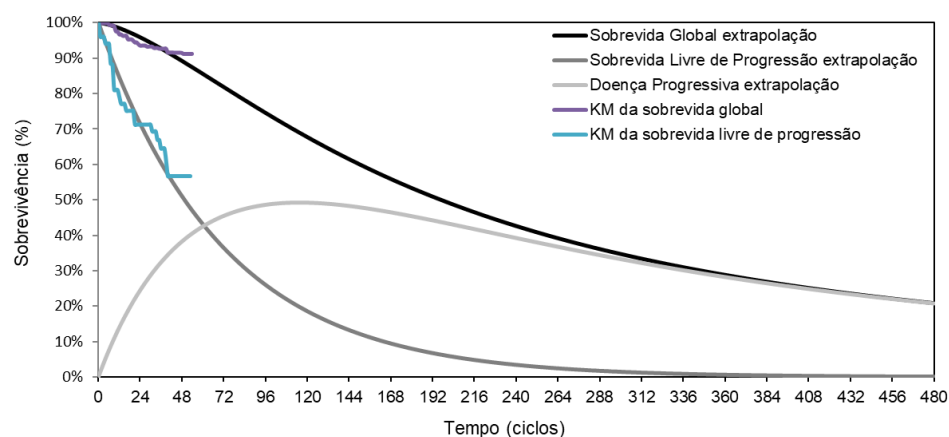


Figura L - Curvas de KM e curvas extrapoladas para SG e SLP referente ao **A)** O-CVP e **B)** R-CVP.

Os dados do EuroQoL 5D (EQ-5D) foram coletados durante o tratamento original e o período de acompanhamento do estudo GALLIUM e foram usados como fonte primária para informar as utilidades de SLP no modelo. As pontuações do EQ-5D representaram o estado da doença subjacente, tratamento e eventos adversos. As pontuações resumidas do EQ-5D foram coletadas no início, no terceiro ciclo do tratamento de indução, no final da visita de indução e em intervalos de 1 ano até o final do acompanhamento de 5 anos. As pontuações do EQ-5D também foram coletadas na primeira avaliação após a progressão. Usamos valores de utilidade agrupados para ambos os braços de tratamento (42).

A característica do modelo econômico e valores de utilidade estão apresentados na Tabela G.

Tabela G - Características do modelo e valores de utilidade.

Configurações Gerais		Valor
Horizonte temporal		40 anos
Duração do ciclo		1 mês
Desconto de custos		5,00%
Desconto AVAQs		5,00%
Idade inicial		59 anos
Utilidades	Valor	Fonte
Pré progressão	0,818	GALLIUM
Pós progressão	0,618	GALLIUM

Identificação, mensuração e valoração de custos

De acordo com a perspectiva econômica aplicada na análise (SUS), foram considerados apenas os custos médicos diretos: medicamentos, monitoramento, gerenciamento de eventos adversos e terapia após a progressão do LF.

Os custos com obinutuzumabe foram calculados como produto do custo unitário e da dose administrada por ciclo. A posologia foi determinada com base nos dados disponíveis em bula e alinhada com as registradas no ensaio clínico GALLIUM (42). Obinutuzumabe foi administrado durante a fase de indução na dose de 1.000 mg em combinação com quimioterapia. Mais duas doses de obinutuzumabe isoladamente nos dias 8 e 15 completaram o ciclo 1. Os pacientes que atingiram uma resposta completa ou parcial ao tratamento de indução continuaram a receber obinutuzumabe 1.000 mg como terapia de manutenção de agente único a cada 2 meses por 2 anos ou até a progressão da doença (o que ocorreu primeiro). Os custos de aquisição foram baseados em processos de licitação e nos menores preços obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS)(44). O custo da quimioterapia para completar o regime de indução com obinutuzumabe e rituximabe foi relatado pelo procedimento “03.04.03.023-6 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR- 1ª LINHA SIGTAP”

Para o braço rituximabe, assumiu-se o custo de aquisição do medicamento (BPS) e o procedimento 03.04.03.023-6 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR- 1ª LINHA obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), no valor de R\$ 640,00. Uma vez que o esquema posológico do braço rituximabe prevê a realização de 8 ciclos a cada 28 ou 21 dias, considerou-se que seriam necessários oito procedimentos.

O acompanhamento dos pacientes com LF incluiu exame clínico, exame laboratorial e de imagem, além de consultas e outros procedimentos relacionados ao acompanhamento dos pacientes e tratamento da doença pós progressão. Os custos unitários das consultas e exames foram retirados da Tabela SIGTAP e de buscas realizadas no Tabwin para Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs) registradas no período de 2019 a 2023 para pacientes com CID C85 (Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado). Os recursos, frequência e percentual de uso e os respectivos custos estão apresentados nas Tabelas H e I.

Tabela H - Custos da doença pré progressão (mensal)

Monitoramento - mensal pré progressão	Código	% uso	Custo unitário	Quantidade por ciclo	Custo total
Consulta medica em atencao especializada	030101 0072	1 00%	R\$ 10,00	0,17	R\$ 1,67
Consulta de profissionais de nivel superior na atencao especializada (exceto medico)	030101 0048	1 00%	R\$ 6,30	0,17	R\$ 1,05
Hemograma completo	020202 0380	1 00%	R\$ 4,11	0,17	R\$ 0,69
Dosagem de creatinina	020201 0317	1 00%	R\$ 1,85	0,17	R\$ 0,31
Dosagem de ureia	020201 0694	1 00%	R\$ 1,85	0,17	R\$ 0,31
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (tgo)	020201 0643	1 00%	R\$ 2,01	0,17	R\$ 0,34
Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (tgp)	020201 0651	1 00%	R\$ 2,01	0,17	R\$ 0,34
Dosagem de bilirrubina total e fracoes	020201 0201	1 00%	R\$ 2,01	0,17	R\$ 0,34

Monitoramento - mensal pré progressão	Código	% uso	Custo unitário	Quanti dade por ciclo	Cust o total
Dosagem de desidrogenase latica	020201	1			R\$
	0368	00%	R\$ 3,68	0,17	0,61
Dosagem de glicose	020201	1			R\$
	0473	00%	R\$ 1,85	0,17	0,31
Dosagem de potassio	020201	1			R\$
	0600	00%	R\$ 1,85	0,17	0,31
Dosagem de sodio	020201	1			R\$
	0635	00%	R\$ 1,85	0,17	0,31
Determinacao de velocidade de hemossedimentacao (vhs)	020202	1			R\$
	0150	00%	R\$ 2,73	0,17	0,46
Contagem de plaquetas	020202	1			R\$
	0029	00%	R\$ 2,73	0,17	0,46
Dosagem de calcio ionizavel	020201	1			R\$
	0228	00%	R\$ 3,51	0,17	0,59
Dosagem de beta-2-microglobulina	020203	1			R\$
	0113	00%	R\$ 13,55	0,17	2,26
Dosagem de acido urico	020201	1			R\$
	0120	00%	R\$ 1,85	0,17	0,31
Dosagem de gama-glutamyl- transferase (gama gt)	020201	1			R\$
	0465	00%	R\$ 3,51	0,17	0,59
Dosagem de fosfatase alcalina	020201	1			R\$
	0422	00%	R\$ 2,01	0,17	0,34
Tomografia por emissao de positrons (pet-ct)	020601	1	R\$		R\$
	0095	00%	2.107,22	0,08	175,60
Tomografia computadorizada de torax	020602	1	R\$		R\$
	0031	00%	136,41	0,08	11,37
Tomografia computadorizada de abdomen superior	020603	1	R\$		R\$
	0010	00%	138,63	0,08	11,55
Tomografia computadorizada de pelve / bacia / abdomen inferior	020603	1	R\$		R\$
	0037	00%	138,63	0,08	11,55
Tomografia computadorizada do pescoco	020601	1			R\$
	0052	00%	R\$ 86,75	0,08	7,23
Tomografia computadorizada do cranio	020601	1			R\$
	0079	00%	R\$ 97,44	0,08	8,12
Ultrassonografia de abdomen total	020502	1			R\$
	0046	00%	R\$ 37,95	0,08	3,16
Ultrassonografia doppler colorido de vasos	020501	1			R\$
	0040	00%	R\$ 39,60	0,08	3,30

Monitoramento - mensal pré progressão	Código	% uso	Custo unitário	Quantidade por ciclo	Custo total
Custo total por ciclo					243,43

Tabela I - Custos da doença pós progressão (mensal)

Monitoramento - mensal pós progressão	Código	% uso	Custo unitário	Quantidade por ciclo	Custo total
Consulta medica em atencao especializada	0301 010072	100%	R\$ 10,00	0,33	R\$ 3,33
Consulta de profissionais de nivel superior na atencao especializada (exceto medico)	0301 010048	100%	R\$ 6,30	0,17	R\$ 1,05
Atendimento fisioterapeutico em paciente oncologico clinico	0302 020020	100%	R\$ 4,67	1,67	R\$ 7,78
Hemograma completo	0202 020380	100%	R\$ 4,11	0,33	R\$ 1,37
Dosagem de creatinina	0202 010317	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62
Dosagem de ureia	0202 010694	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (tgo)	0202 010643	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67
Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (tgp)	0202 010651	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67
Dosagem de bilirrubina total e fracoes	0202 010201	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67
Dosagem de desidrogenase latica	0202 010368	100%	R\$ 3,68	0,33	R\$ 1,23
Dosagem de glicose	0202 010473	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62
Dosagem de potassio	0202 010600	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62
Dosagem de sodio	0202 010635	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62
Determinacao de velocidade de hemossedimentacao (vhs)	0202 020150	100%	R\$ 2,73	0,33	R\$ 0,91
Contagem de plaquetas	0202 020029	100%	R\$ 2,73	0,33	R\$ 0,91

Monitoramento - mensal pós progressão	Códi go	% uso	Custo unitário	Quan tidade por ciclo	Cust o total
Dosagem de calcio ionizavel	0202 010228	100%	R\$ 3,51	0,33	R\$ 1,17
Dosagem de beta-2-microglobulina	0202 030113	100%	R\$ 13,55	0,33	R\$ 4,52
Dosagem de acido urico	0202 010120	100%	R\$ 1,85	0,33	R\$ 0,62
Dosagem de gama-glutamyl- transferase (gama gt)	0202 010465	100%	R\$ 3,51	0,33	R\$ 1,17
Dosagem de fosfatase alcalina	0202 010422	100%	R\$ 2,01	0,33	R\$ 0,67
Tomografia por emissao de positrons (pet-ct)	0206 010095	100%	R\$ 2.107,22	0,17	R\$ 351,20
Tomografia computadorizada de torax	0206 020031	100%	R\$ 136,41	0,17	R\$ 22,74
Tomografia computadorizada de abdomen superior	0206 030010	100%	R\$ 138,63	0,17	R\$ 23,11
Tomografia computadorizada de pelve / bacia / abdomen inferior	0206 030037	100%	R\$ 138,63	0,17	R\$ 23,11
Tomografia computadorizada do pescoco	0206 010052	100%	R\$ 86,75	0,17	R\$ 14,46
Tomografia computadorizada do cranio	0206 010079	100%	R\$ 97,44	0,17	R\$ 16,24
Ultrassonografia de abdomen total	0205 020046	100%	R\$ 37,95	0,17	R\$ 6,33
Ultrassonografia doppler colorido de vasos	0205 010040	100%	R\$ 39,60	0,17	R\$ 6,60
Tratamento clinico de paciente oncologico	0304 100021	10%	R\$ 1.447,02	1,00	R\$ 144,70
Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncologicas	0303 130067	5%	R\$ 1.432,35	1,00	R\$ 71,62
QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR - 2ª LINHA	03.04 .03.024-4	100%	R\$ 1.080,00	0,50	R\$ 540,00
Diagnostico e/ou atendimento de urgencia em clinica medica	0301 060088	50%	R\$ 139,63	0,08	R\$ 5,82
Diagnostico e/ou atendimento de urgencia em clinica cirurgica	0301 060070	50%	R\$ 116,07	0,08	R\$ 4,84

Monitoramento - mensal pós progressão	Códi go	% uso	Custo unitário	Quan tidade por ciclo	Cust o total
Custo total por ciclo					R\$ 1.260,57

Nota: Custos médios por internação foram obtidos através de busca pelo Tabwin por AIH's entre os anos de 2019 a 2023 para o CID 0.85

A análise de custos também considerou os recursos necessários para o controle dos eventos adversos graves (eventos de grau 3 e 4), ou seja, aqueles que requerem pelo menos uma consulta ambulatorial e/ou acesso hospitalar. As frequências de eventos adversos graves foram obtidas do estudo GALLIUM. O custo por eventos foi retirado do Relatório de Recomendação Nº 786 da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS/DGITS/SECTICS/MS (46).

Tabela J - Probabilidade de ocorrência de evento adverso grave de acordo com o tratamento recebido

Evento adverso	Prob O- CHOP	Prob R- CHOP	Prob O-CVP	Prob R-CVP	Referên cia
Eventos adversos grau ≥3	98,00%	74,00%	69,00 %	54,00 %	GALLI UM
Anemia	8,00%	4,00%	2,00 %	0,00 %	GALLI UM
Dispnea	4,00%	1,00%	3,00 %	5,00 %	GALLI UM
Neutropenia febril	11,00%	7,00%	3,00 %	4,00 %	GALLI UM
Leucopenia	20,00%	17,00%	2,00 %	2,00 %	GALLI UM
Neutropenia	71,00%	55,00%	46,00 %	23,00 %	GALLI UM
Pneumonia	3,00%	4,00%	0,00 %	7,00 %	GALLI UM
Thrombocitopenia	8,00%	2,00%	2,00 %	0,00 %	GALLI UM

Tabela K - Custo por ocorrência de evento adverso grave de acordo com o tratamento recebido

Evento adverso	Custo	Custo O-CHOP	Custo R-CHOP	Custo O-CVP	Cus to R-CVP	Ref erência
Eventos adversos grau ≥3	R\$ 45,93	R\$45,01	R\$33,99	R\$31,69	R\$24,80	Sigtap
Anemia	R\$ 1.735,68	R\$138,85	R\$69,43	R\$34,71	R\$0,00	Dos
Dispnea	R\$ 650,16	R\$26,01	R\$6,50	R\$19,50	R\$32,51	siê crizotinibe
Neutropenia febril	R\$ 865,91	R\$95,25	R\$60,61	R\$25,98	R\$34,64	Conitec [#]

Leucopenia	R\$ 258,72	R\$51, 74	R\$43,9 8	R\$5,17	R\$5, 17
Neutropenia	R\$ 1.501,57	R\$1.0 66,11	R\$825, 86	R\$690, 72	R\$3 45,36
Pneumonia	R\$ 582,42	R\$17, 47	R\$23,3 0	R\$0,00	R\$4 0,77
Thrombocitopenia	R\$ 877,47	R\$70, 20	R\$17,5 5	R\$17,5 5	R\$0, 00
Custo final aplicado		R\$1.5 10,65	R\$1.08 1,22	R\$825, 33	R\$4 83,25

#https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2022/20220912_dossie_crizotinibe_cp61.pdf

Tabela L - Parâmetros do modelo.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Custo obinutuzumabe indução (8 ciclos)	R\$ 195.610,60	176049, 5	215171, 7	Gama	BPS
Custo obinutuzumabe manutenção por ciclo	R\$ 9.780,53	8802,5	10758,6	Gama	BPS
Custo rituximabe indução (com CHOP, 6 ciclos)	R\$ 7.874,92	3456,0	4224,0	Gama	BPS
Custo rituximabe indução (com CVP, 8 ciclos)	R\$ 10.499,90	9449,9	11549,9	Gama	BPS
Custo quimioterapia (CHOP)	R\$ 3.840,00	3456,0	4224,0	Gama	SIGTAP
Custo quimioterapia (CVP)	R\$ 5.120,00	4608,0	5632,0	Gama	SIGTAP
Utilidade de paciente sem progressão	0,84	0,71	0,96	Beta	GALLIUM
Utilidade de paciente progredido	0,62	0,53	0,71	Beta	GALLIUM
Custo de controle de doença sem progressão	R\$ 243,43	219,1	267,8	Gama	SIGTAP
Custo de controle de doença progredida	R\$ 1.260,57	1134,5	1386,6	Gama	SIGTAP

Fonte: Elaboração própria.

Suposições do modelo

Como todo modelo econômico, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- Assumiu-se que todos os pacientes que entram no modelo recebem a terapia de indução, seja com obinutuzumabe + quimioterapia ou com rituximabe + quimioterapia;
- Após a terapia de indução, assumiu-se que apenas pacientes no estado pré-progressão no braço obinutuzumabe recebem a terapia de manutenção, na posologia descrita anteriormente;
- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Esta suposição é comum à maioria dos estudos de modelagem econômica;
- Foram considerados três estados de saúde. No entanto, para a progressão, não foram considerados parâmetros clínicos além daqueles fornecidos nos estudos da tecnologia avaliada;
- Não foram considerados os dados separados de doença progressiva (DP) precoce, ou seja, sobrevivência após DP precoce (dentro de 2 anos a partir do início da terapia) e DP tardia, ou seja, sobrevivência após DP tardia (pelo menos 2 anos desde o início da terapia).

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, probabilistic sensitivity analysis) e análises de sensibilidade determinísticas (DSA, deterministic sensitivity analysis) do tipo unidirecional (tornado). Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Para os parâmetros das curvas de SG e SLP, foi utilizada a matriz de Cholesky assumindo distribuição normal.

Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 120.000 por AVAQ).

As mesmas variáveis incluídas em PSA foram também consideradas em DSA multidirecional com variação de $\pm 10\%$ para valores de entrada, percentual que pode ser otimizado. Para a escolha do percentual de 10% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise. Para representação destes resultados, gráficos de tornado são apresentados acompanhados de análise narrativa.

Resultados da análise O-CHOP vs. R-CHOP

Na análise principal o obinutuzumabe associado à quimioterapia CHOP apresentou custos incrementais da ordem de R\$ 384.890 por paciente e benefícios de 0,95 anos de vida ajustados pela qualidade. Dessa forma, a RCEI sugere que o obinutuzumabe não é custo-efetivo (RCEI de R\$ 405.493).

Tabela M - Custos, desfechos e RCEI por paciente (obinutuzumabe + CHOP).

	Custos	AVAQ	RCEI/AVAQ ganho
Rituximabe-CHOP	R\$ 123.427	7,80	
Obinutuzumabe-CHOP	R\$ 508.317	8,56	R\$ 405.493
Incremental	R\$ 384.890	0,95	

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, realizou-se a PSA. A **Figura M** representa o plano de custo-efetividade incrementais, mostrando que as simulações situadas nos quadrantes superiores indicam que obinutuzumabe é mais cara que o comparador (100% das simulações), enquanto as simulações situadas nos quadrantes à direita

indicam que obinutuzumabe é mais eficaz, e à esquerda, menos eficaz quando comparado ao rituximabe. Em todas as simulações, a RCEI foi superior ao limiar de R\$ 120.000,00.

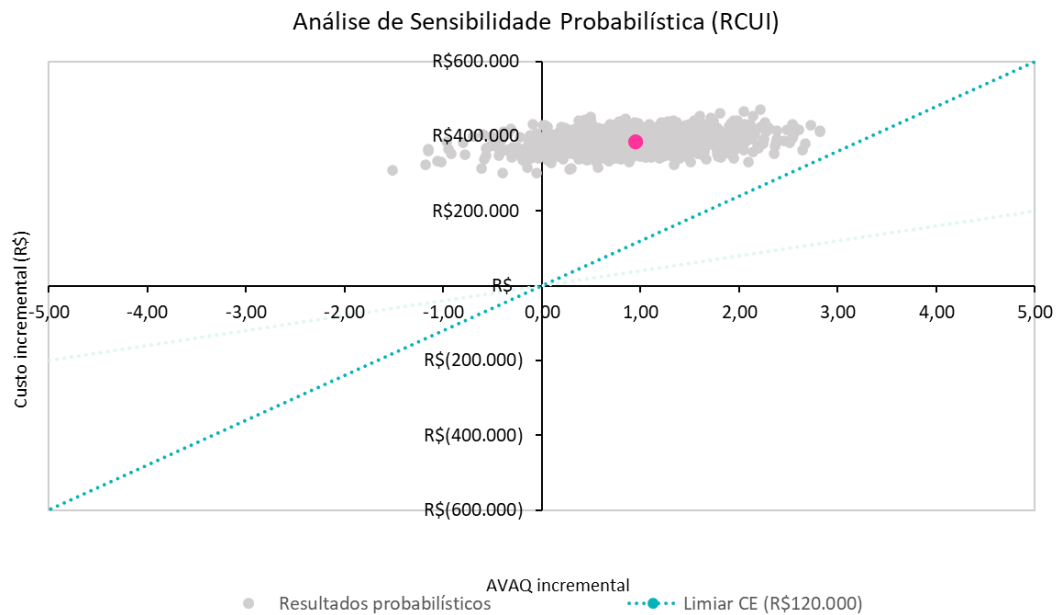


Figura M - Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA.

A Figura N representa a curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

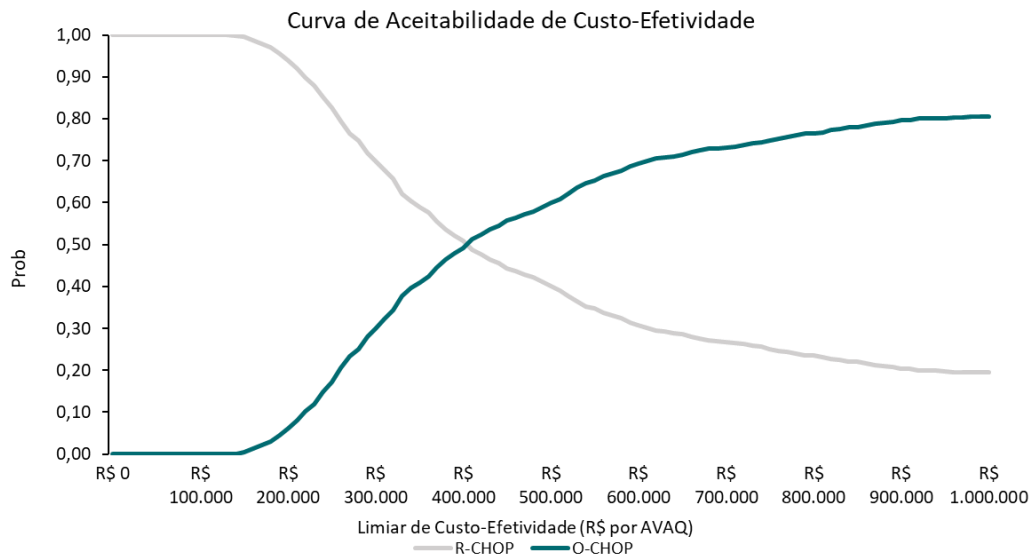


Figura N - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA.

Em nenhuma das análises de cenários o obinutuzumabe apresentou resultados sugerindo eficiência. O RCEI apresentou valores semelhantes para todos os parâmetros utilizados. Os parâmetros de maior impacto foram os valores de utilidade na doença pré progressão, e a taxa de desconto aplicada (Figura O).

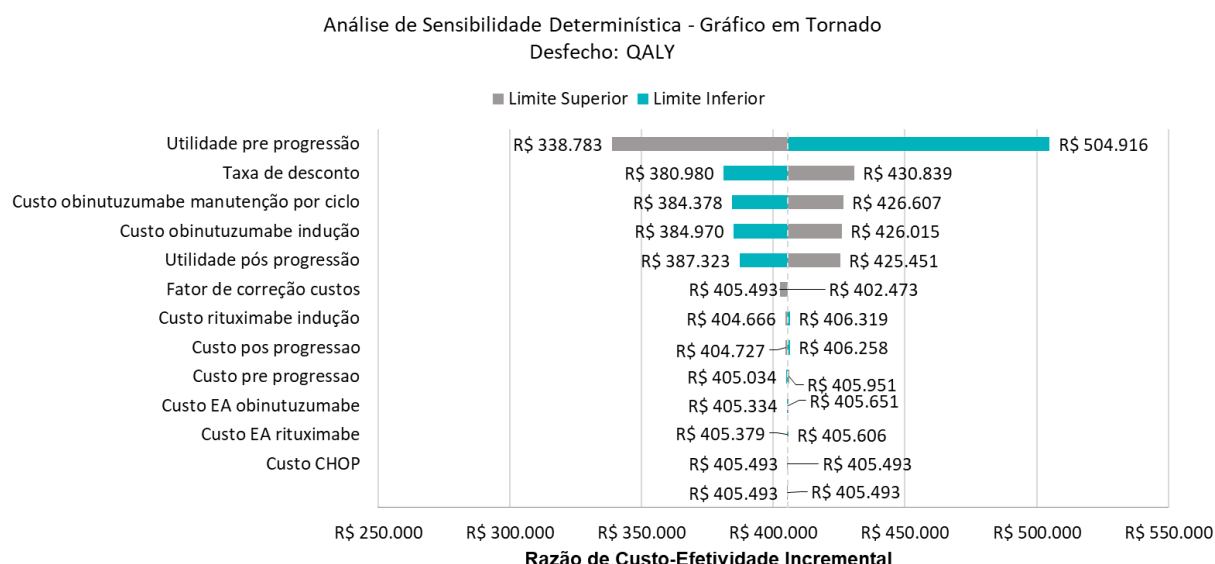


Figura O - Análise de sensibilidade determinística: Gráfico de Tornado.

Em análises complementares, identificou-se que descontos no custo de aquisição do obinutuzumabe na ordem de 69% (ou seja, custo unitário de cerca de R\$ 6.064 por frasco ampola de 25 mg/ml) tornariam a tecnologia custo-efetiva para o limiar de R\$ 120.000 por AVAQ (RCEI de R\$ 118.197 por AVAQ).

Resultados da análise O-CVP vs. R-CVP

Na análise principal, o obinutuzumabe associado à quimioterapia CVP apresentou custos incrementais da ordem de R\$ 395.809 por paciente e benefícios de 0,57 anos de vida ajustados pela qualidade. Dessa forma, a RCEI sugere que o obinutuzumabe não é custo-efetivo (RCEI de R\$ 691.976).

Tabela N - Custos, desfechos e RCEI por paciente (obinutuzumabe+CVP).

	Custos	AVAQ	RCEI/AVAQ ganho
Rituximabe-CVP	R\$ 126.504	7,81	
Obinutuzumabe-CVP	R\$ 522.313	8,38	R\$ 691.976
Incremental	R\$ 395.809	0,57	

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, realizou-se a PSA. A **Figura P** representa o plano de custo-efetividade incrementais, mostrando que as simulações situadas nos quadrantes superiores indicam que obinutuzumabe é mais cara que o comparador (100% das simulações), enquanto as simulações situadas nos quadrantes à direita indicam que obinutuzumabe é mais eficaz, e à esquerda, menos eficaz quando comparado ao rituximabe. Em todas as simulações, a RCEI foi superior ao limiar de R\$ 120.000,00.

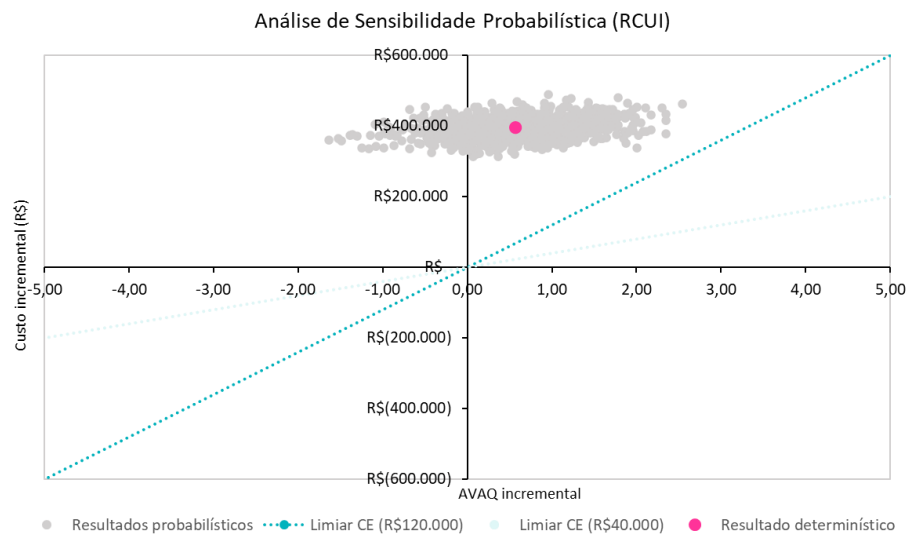


Figura P - Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA.

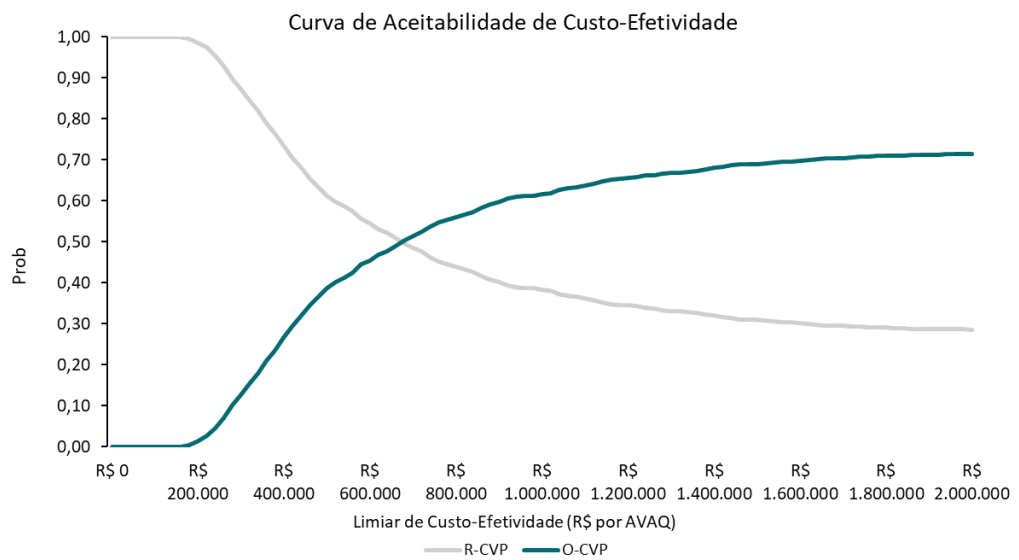


Figura Q - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA.

Em nenhuma das análises de cenários o obinutuzumabe apresentou resultados sugerindo eficiência. O RCEI apresentou valores semelhantes para todos os parâmetros utilizados. Os parâmetros de maior impacto foram os valores de utilidade na doença pré e pós progressão e taxa de desconto aplicada (**Figura R**).

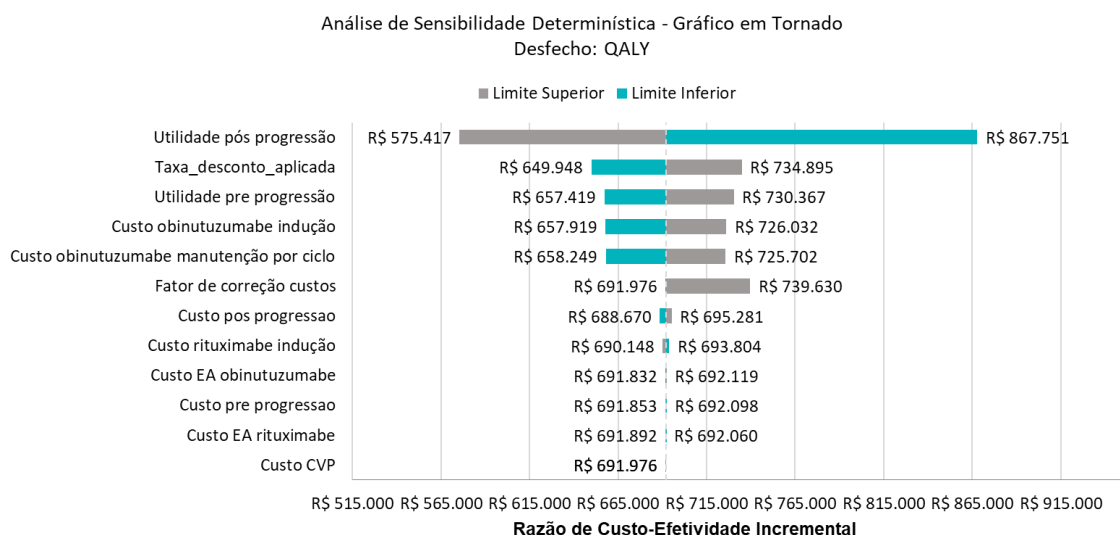


Figura R - Análise de sensibilidade determinística: Gráfico de Tornado.

Conclusões e limitações da avaliação econômica

O uso de obinutuzumabe parece resultar em benefício clínico na maior parte das simulações na comparação com rituximabe, mediante a um grande incremento de custos. Dessa forma, a avaliação econômica sugere que obinutuzumabe não seja custo-efetivo para a indicação avaliada, tanto para subgrupos que utilizam quimioterapia CHOP quanto CVP.

Cabe destacar que o benefício clínico pode ainda estar superestimado, uma vez que o estudo não forneceu curvas de sobrevida estratificadas por regime quimioterápico, e por isso, foram utilizadas as curvas da população geral do estudo. A maior parte da população geral do estudo recebeu bendamustina, que não está disponível no SUS para estes pacientes e que se mostrou ser a associação mais eficaz na SLP; por isso, espera-se que, para os regimes quimioterápicos CHOP e CVP, as estimativas de benefício em SG sejam inferiores às estimadas no modelo.

A utilização dos resultados apresentados na análise de custos e consequências deve ser feita com cautela.

A avaliação econômica apresenta algumas limitações: i) valores de utilidade utilizados na avaliação de custo-utilidade são internacionais; ii) estimativas de proporção de utilização de recursos foram obtidas de estudos internacionais pela ausência destes dados para o Brasil; iii) não foram considerados os dados separados de doença progressiva (DP) precoce, ou seja, sobrevivência após DP precoce (dentro de 2 anos a partir do início da terapia) e DP tardia, ou seja, sobrevivência após DP tardia (pelo menos 2 anos desde o início da terapia) podendo esta escolha, impactar no resultado final.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (47).

Quadro N - Características da análise de impacto orçamentário (análise principal).

População-alvo	Pacientes com linfoma folicular previamente não tratado
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Obinutuzumabe mais quimioterapia versus rituximabe mais quimioterapia
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário

Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar ao LF pré e pós progressão da doença)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Estático

Métodos

População

A população foi estimada usando modelo de demanda aferida. Na ausência do dado sobre o número de pacientes em uso de quimioterapia de primeira linha para LF, considerou-se o número de APACs aprovadas para o procedimento 03.04.03.023-6 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR- 1ª LINHA, aprovadas entre 2016 a 2023. Após mensurar a população no período citado, foi realizado uma estimativa da população para os anos de 2025 a 2029 utilizando uma projeção linear a partir da projeção da população brasileira de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(48).

Quadro O - Número de procedimentos aprovados para o tratamento de primeira de linfoma folicular entre 2016 e 2023.

Procedimento: 03.04.03.023-6 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA FOLICULAR- 1ª LINHA								
Período:2016-2023								
An	201	201	201	201	202	202	202	202
o	6	7	8	9	0	1	2	3
População	205.	206.	208.	210.	211.	213.	214.	216.
	156.587	804.741	494.900	147.125	755.692	317.639	828.540	284.269
IBGE								
To	2.15	2.58	2.94	3.03	2.96	2.94	3.06	3.15
tal	9	5	2	2	9	5	9	6

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Quadro P - Quantidade de procedimentos estimados de 2025 a 2029.

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
População	207.326.69	208.635.82	209.890.28	211.087.26	212.226.91
o IBGE	1	0	1	3	1
projetada a					
População	2.609	2.701	2.790	2.874	2.954
o elegível					

Market share

O *market share* representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia dentro a população elegível. O cenário referência, no qual o obinutuzumabe não está disponível, foi comparado com dois cenários, e o *market share* do obinutuzumabe nos cenários propostos estão mostrados no **Quadro Q**. De acordo com os especialistas, o cenário 1 seria o mais provável, uma vez que, dado o perfil de segurança da tecnologia, é mais provável que um percentual menor de pacientes receba o tratamento nos primeiros anos.

Quadro Q - Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologia em avaliação e disponíveis no SUS.

	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário referência					
Rituximabe + QT	100%	100%	100%	100%	100%

Obinutuzumabe + QT	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto 1					
Rituximabe + QT	95,0%	90,0%	85,0%	80,0%	75,0%
Obinutuzumabe + QT	5%	10%	15%	20%	25%
Cenário proposto 2					
Rituximabe + QT	90%	80%	70%	60%	50%
Obinutuzumabe + QT	10%	20%	30%	40%	50%

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS na AIO.

Horizonte temporal

Foi feita uma AIO da possível incorporação do obinutuzumabe ao longo de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS.

Custos

Todos os custos foram apresentados anteriormente na seção da análise de custo-efetividade e incluiu custos de tratamento e acompanhamento.

População de interesse

Os pacientes elegíveis estimados, descritos anteriormente, foram ajustados pelas variações dos *market shares* dos medicamentos no decorrer do tempo. Foram aplicadas as probabilidades de progressão e de óbito extraídas do estudo clínico GALLIUM referente à comparação de rituximabe e obinutuzumabe associados à CHOP, e projetadas, como descrito na análise de custo-efetividade. Assumiu-se que todos os pacientes novos que entram a cada ano do modelo recebem a terapia de indução, e apenas os pacientes no braço obinutuzumabe realizam a terapia de manutenção na posologia descrita anteriormente (até o momento da progressão ou dois anos).

Análise de sensibilidade e análises de cenários

Para avaliar as incertezas nas estimativas do impacto orçamentário, foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas variando os parâmetros em ± 10 . Além disso, foram estimados os resultados para cenários considerando apenas o custo das intervenções, ou seja, sem considerar custos com acompanhamento, tratamento e monitoramento da doença pré e pós progressão.

Tabela O. Parâmetros aplicados na análise de impacto orçamentário

Parâmetros	Determinístico	Min	Max
Fator de correção custos	1,000	1,0000	2,8000
Taxa SLP intervenção 12meses	0,946	0,851	1,040
Taxa SLP intervenção 24meses	0,831	0,747	0,914
Taxa SLP intervenção 36meses	0,713	0,642	0,784
Taxa SLP intervenção 48meses	0,543	0,489	0,597
Taxa SLP comparador 12meses	0,791	0,712	0,870
Taxa SLP comparador 24meses	0,713	0,641	0,784
Taxa SLP comparador 36meses	0,645	0,581	0,710
Taxa SLP comparador 48meses	0,567	0,510	0,624
Taxa óbito intervenção 12meses	0,019	0,017	0,021
Taxa óbito intervenção 24meses	0,074	0,067	0,082
Taxa óbito intervenção 36meses	0,041	0,037	0,046

Parâmetros	Determinístico	Min	Max
Taxa óbito intervenção 48meses	0,060	0,054	0,066
Taxa óbito comparador 12meses	0,033	0,029	0,036
Taxa óbito comparador 24meses	0,064	0,058	0,071
Taxa óbito comparador 36meses	0,073	0,066	0,080
Taxa óbito comparador 48meses	0,085	0,076	0,093
Custo tratamento intervenção ano1	254221,57	228799,41	279643,72
Custo tratamento intervenção ano2	117366,36	105629,72	129103,00
Custo pré progressão	2921,15	2629,04	3213,27
Custo pós progressão	15126,79	13614,11	16639,47
Custo tratamento comparador ano1	11714,92	10543,43	12886,41
Procedimentos de quimioterapia segunda linha	1,0000	0,9000	1,1000

Resultados

Corroborando com os achados da avaliação econômica, a incorporação de obinutuzumabe levaria a incremento do orçamento do SUS. O impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, da incorporação de obinutuzumabe seria de R\$ 144.486.438 num cenário onde o market share alcança 25% no quinto ano, e de R\$ 284.909.264 num cenário onde o market share alcança 50% no quinto ano.

Tabela R - Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (análise principal).

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário referência (R\$)						
Rituximabe +	38.188.	22.331	23.648	27.464	32.795.	144.42
QT	605	.251	.273	.013	233	7.376
Obinutuzumab	0	0	0	0	0	0
e + QT						
Total	38.188.	22.331	23.648	27.464	32.795.	144.42
	605	.251	.273	.013	233	7.376
Cenário proposto 1 (R\$)						
Rituximabe +	36.279.	20.747	21.683	24.829	30.483.	134.02
QT	175	.835	.536	.683	832	4.061
Obinutuzumab	33.546.	20.925	18.663	30.354	51.399.	154.88
e + QT	987	.090	.050	.954	671	9.752
Total	69.826.	41.672	40.346	55.184	81.883.	288.91
	162	.925	.587	.637	503	3.814
IO cenário 1	31.637.	19.341	16.698	27.720	49.088.	144.48
	556	.674	.313	.624	270	6.438
Cenário proposto 2 (R\$)						
Rituximabe +	34.369.	19.164	19.718	22.195	26.577.	122.02
QT	745	.419	.799	.354	672	5.988
Obinutuzumab	66.331.	41.709	37.326	60.709	101.23	307.31
e + QT	783	.715	.101	.908	3.144	0.651

Total	100.70	60.874	57.044	82.905	127.81	429.33
	1.528	.133	.900	.261	0.816	6.639
IO cenário 2	62.512.	38.542	33.396	55.441	95.015.	284.90
	923	.883	.627	.248	583	9.264

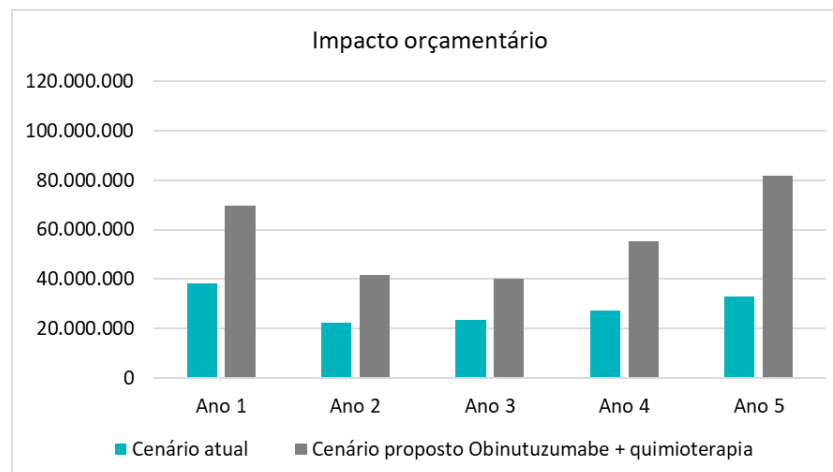


Figura S - Análise de impacto orçamentário para o cenário 1.

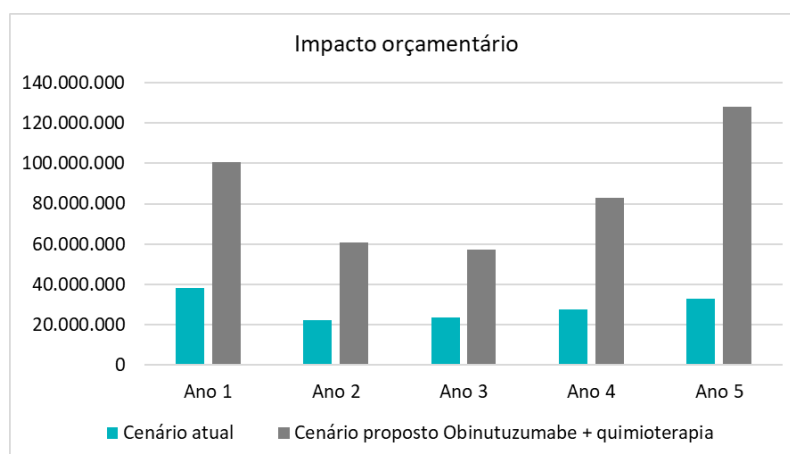


Figura T - Análise de impacto orçamentário para o cenário 2.

Na análise de sensibilidade determinística, ao variar os parâmetros em $\pm 10\%$, o parâmetro que gerou maior variação no impacto orçamentário a estimativa de pacientes elegíveis, resultando em um impacto acumulado em cinco anos que variou de R\$ 130.037.794 a R\$ 158.935.082.

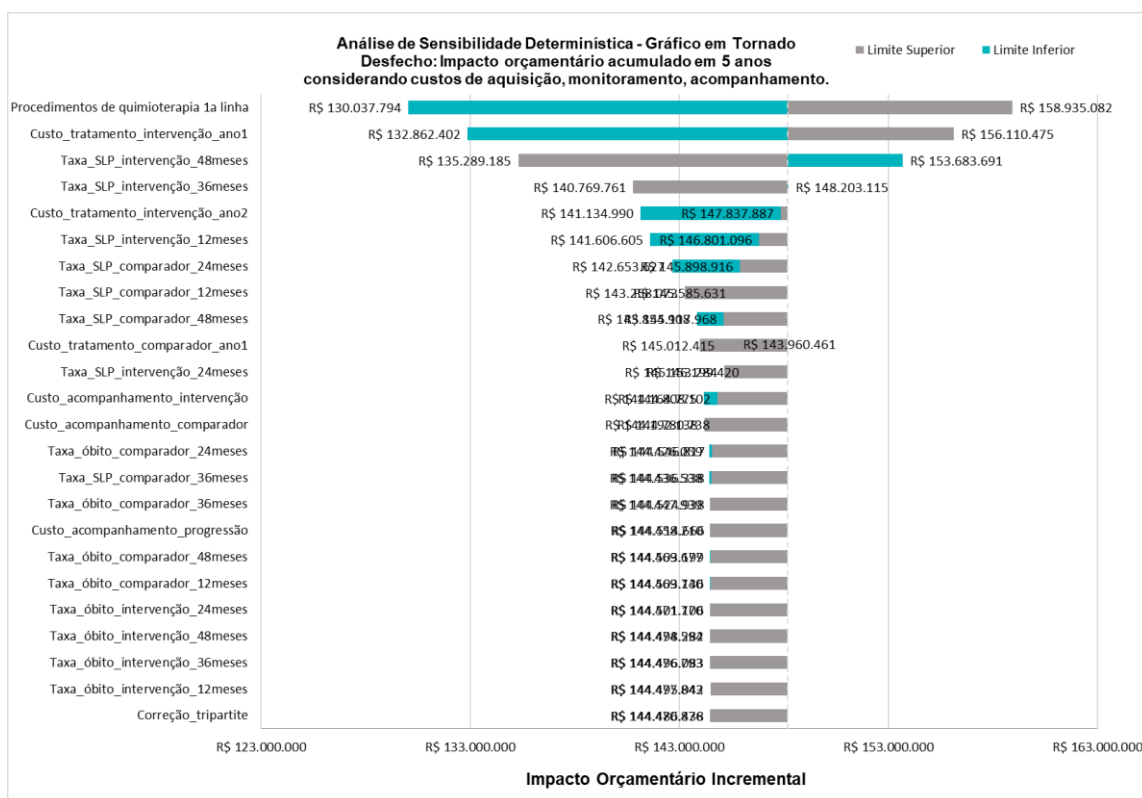


Figura U - Análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário no cenário 1.

Conclusões e limitações sobre análise de impacto orçamentário

Para uma população elegível considerando método epidemiológico foram estimados cerca de 2.600 a 2.900 indivíduos ao ano com LF. A incorporação de obinutuzumabe elevou o orçamento ao longo de cinco anos em (R\$ 144 milhões).

Como toda análise baseada em modelos, limitações são esperadas. Nesta análise de impacto orçamentário, a principal limitação deve-se a definição da população elegível. Outra incerteza, se refere ao *market share* pois foram usadas suposições. Mediante solicitação, as suposições de *market share* para cenário proposto podem ser otimizadas. Outra limitação refere-se à necessidade de considerar que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Neste quesito, ainda que fosse considerado *switch* (troca) de tratamento, haveria incerteza para qual tratamento os pacientes trocariam.

ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos médicos especialistas consultados na reunião de escopo para compor a pergunta norteadora deste relatório. No entanto, não foram identificadas barreiras para aceitabilidade do obinutuzumabe + quimioterapia no SUS por médicos e representantes de pacientes consultados em reunião de escopo e recomendação.

IMPLEMENTAÇÃO E VARIABILIDADE

A maior questão referente à implantação 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, obinutuzumabe não exige cuidados logísticos e operacionais diferenciais comparados a outros antineoplásicos disponíveis para manipulação e administração intravenosa, de forma que a implementação desta tecnologia no contexto do LF não deve enfrentar barreiras logísticas e operacionais.

A viabilidade da intervenção é comprometida pelas estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apresentadas, com necessidade de grande incremento de recursos para aquisição do obinutuzumabe.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada em novembro de 2022 por obinutuzumabe para o tratamento de pacientes com LF recém diagnosticados foram encontradas avaliações do NICE (Inglaterra), SMC (Escócia), CADTH (Canadá) e PBAC (Austrália). Não foram encontradas avaliações do obinutuzumabe para pacientes com LF recém-diagnosticados na ANMAT (Argentina).

Quadro R - Recomendações de outras agências de ATS.

Agência	Recomendação
NICE (49)	recomendou o obinutuzumabe como uma opção de tratamento para adultos com LF avançado não tratado (ou seja, primeiro como tratamento de indução com quimioterapia e depois sozinho como terapia de manutenção), somente se: o paciente apresentar uma pontuação do Índice Prognóstico Internacional de Linfoma Folicular (FLIPI) de 2 ou mais a empresa fornecer o obinutuzumabe com um acordo comercial fornecendo um desconto .
SMC (50)	não recomendou a incorporação do obinutuzumabe em combinação com quimioterapia para o tratamento de pacientes com LF avançado não tratado anteriormente.
CADTH (51)	não recomendou o reembolso de obinutuzumabe em combinação com quimioterapia, seguido de monoterapia com obinutuzumabe em pacientes que obtiveram resposta, para o tratamento de pacientes com LF volumosa em estágio II (>7 cm), III ou IV não tratados previamente.
PBAC (52)	recomendou a incorporação do obinutuzumabe para o tratamento de LF volumoso em estágio II, III ou IV, nos pacientes com os seguintes critérios clínicos: a doença deve ser CD20 positiva, pacientes não tratados previamente, a doença deve ser sintomática, o tratamento deve ser combinado com quimioterapia e o tratamento não deve exceder 10 doses para tratamento de indução.
ANMAT	Não identificada

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi identificado um ECR de fase 3 aberto (GALLIUM) que avaliou pacientes com LF avançado não tratados anteriormente e comparou o obinutuzumabe + quimioterapia comparado ao rituximabe + quimioterapia (bendamustina, CHOP ou CVP), no tratamento de indução seguido por 2 anos de tratamento de manutenção utilizando apenas o anticorpo. Na análise após 41,1 meses de acompanhamento (mediana), não houve diferença estatisticamente significativa para a sobrevida global (SG) (HR 0,82; IC95% 0,54-1,22; p=0,32). A substituição de rituximabe por obinutuzumabe no contexto de imunoquimioterapia e terapia de manutenção em pacientes com LF não tratado anteriormente resultou em SLP significativamente mais longa na população geral do estudo (HR 0,68; IC95% 0,54-0,87; p=0,0016). Entretanto, não houve diferença entre os anticorpos monoclonais quando avaliados os subgrupos que receberam quimioterapia CHOP ou CVP (opções disponíveis no SUS). Cabe destacar que o tamanho amostral pode ter interferido nestes resultados já que a maior parte dos pacientes recebeu bendamustina como quimioterapia. Os EAs de grau 3 a 5 foram mais comuns com o obinutuzumabe mais quimioterapia (449/595; 75,5%) do que com rituximabe mais quimioterapia (409/597; 68,5%), com preocupações especiais relacionadas à neutropenia, trombocitopenia e anemia para os grupos que receberam obinutuzumabe associado a CHOP ou CVP.

Em relação aos resultados da avaliação econômica, o uso do obinutuzumabe resultou em custos incrementais entre R\$ 384.890 e R\$ 395.809 e um benefício incremental de 0,95 a 0,57 anos de vida ajustados pela qualidade, a depender do regime quimioterápico associado. Dessa forma, a Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) sugere que o obinutuzumabe não é

custo-efetivo em nenhuma das comparações (RCEI de R\$ 405.493 e R\$ 691.976 por AVAQ, para O-CHOP vs. R-CHOP e O-CVP vs R-CVP, respectivamente), considerando o limiar proposto de R\$ 120.000 por AVAQ ganho. Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas confirmam estes achados. O impacto orçamentário acumulado ao longo de cinco anos da incorporação de obinutuzumabe seria de R\$ 144.486.438 num cenário onde o market share alcança 25% no quinto ano, e de R\$ 284.909.264 num cenário onde o market share alcança 50% no quinto ano. Em conclusão, o estudo sugere que, considerando a ausência de benefício na SG, a incerteza quanto ao benefício em SLP para a associação com as quimioterapias atualmente disponíveis no SUS, e o perfil de segurança do obinutuzumabe, conclui-se que os efeitos desejáveis da substituição de rituximabe por obinutuzumabe parecem não superar os efeitos indesejáveis; ao passo que a avaliação econômica demonstrou que o obinutuzumabe não é custo-efetivo e a sua incorporação levaria a incremento do orçamento do SUS.

Alteração de formato da diretriz

Para identificar os esquemas quimioterápicos já preconizados pelo Sistema Único de Saúde., foi realizado um levantamento do tratamento medicamentoso (quimioterapia) preconizado em duas diretrizes clínicas, quais sejam:

- Diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2020;
- Diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2024;

Após o levantamento dos medicamentos preconizados por cada diretriz e seus critérios de uso, os dados foram apresentados a um painel de especialistas convidados, a fim de auxiliar a discussão.

A reunião para discussão ocorreu, em caráter virtual, em 26/06/2026. Não foram considerados medicamentos que não possuíam registro válido pela Anvisa, que não foram avaliados pela Conitec para a indicação ou que, após avaliação pela Conitec, receberam recomendação desfavorável à sua incorporação ao SUS.

Por fim, o texto foi revisado e as informações oriundas da discussão com o painel de especialistas foram incluídas.

3. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pelo NATS do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (Quadro S).

Quadro S - Questionário de conflitos de interesse das diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim () Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim () Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editoriais	() Sim () Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	() Sim () Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	() Sim

	() Não
f) Algum outro benefício financeiro	() Sim () Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	() Sim () Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	() Sim () Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	() Sim () Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	() Sim () Não
b) Organização governamental ou não-governamental	() Sim () Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	() Sim () Não
d) Partido político	() Sim () Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	() Sim () Não
f) Outro grupo de interesse	() Sim () Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	() Sim () Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	() Sim () Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	() Sim () Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	() Sim () Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	() Sim () Não

4. Referências

1. Cancer Research UK. Follicular lymphoma | non-Hodgkin lymphoma.
2. NORD (National Organization for Rare Disorders). Follicular Lymphoma.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J cancer. 2019 Apr;144(8):1941–53.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.

5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. 2020.
6. Gouveia GR, Siqueira SAC, Chamone D de AF, Pereira J. Prevalence of non-Hodgkin lymphomas in São Paulo, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(4):317.
7. Caminha BL, Neves Rodrigues Vieira GH, Bragante Fernandes Pimenta M, Medeiros de Albuquerque T BFP, Al. E. Epidemiological Analysis of Lymphoma Subtypes in a Reference Center in João Pessoa. *Int J Phys Med Rehabil*. 2018;6(3).
8. Saikia UN, Dey P, Saikia B, Das A. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of follicular lymphoma: Cytomorphologic and immunohistochemical analysis. *Diagn Cytopathol*. 2002 Apr;26(4):251–6.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 1.51, de 10 de Outubro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Follicular. 2014.
10. Bosga-Bouwer AG, van den Berg A, Haralambieva E, de Jong D, Boonstra R, Kluin P, et al. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol*. 2006 May;37(5):528–33.
11. Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011 Sep;96(9):1327–34.
12. Katzenberger T, Ott G, Klein T, Kalla J, Müller-Hermelink HK, Ott MM. Cytogenetic Alterations Affecting BCL6 Are Predominantly Found in Follicular Lymphomas Grade 3B with a Diffuse Large B-Cell Component. *Am J Pathol*. 2004;165(2):481.
13. Bierman PJ. Natural history of follicular grade 3 non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2007 Sep;19(5):433–7.
14. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Aug;362(9383):516–22.
15. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES DVJ. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. 1988;25(2 Suppl 2):11–6.
16. Solal-Célgny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012 Nov;30(31):3848–53.
17. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1–2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2006 Mar;64(3):928–34.
18. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. *Cancer*. 2010 May 17;116(16):3843–51.
19. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Dec;51(5):1219–27.
20. Avilés A, Delgado S, Fernández R, Talavera A, Neri N, Huerta-Guzmán J. Combined therapy in advanced stages (III and IV) of follicular lymphoma increases the possibility of cure: results of a large controlled clinical trial. *Eur J Haematol*. 2002 Mar;68(3):144–9.
21. Avilés A, Diaz-Maqueo JC, Sánchez E, Córtes HD, Ayala JR. Long-Term Results in Patients with Low-Grade Nodular Non-Hodgkin's Lymphoma A Randomized Trial Comparing Chemotherapy Plus Radiotherapy with Chemotherapy Alone. *Acta Oncol (Madr)*. 1991 Jan 8;30(3):329–33.
22. Velasquez WS, Lew D, Grogan TM, Spiridonidis CH, Balcerzak SP, Dakhil SR, et al. Combination of fludarabine and mitoxantrone in untreated stages III and IV low-grade lymphoma: S9501. *J Clin Oncol*. 2003 May;21(10):1996–2003.

23. Coiffier B, Neidhardt-Bérard EM, Tilly H, Belanger C, Bouabdallah R, Haioun C, et al. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA study. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1999;10(10):1191–7.
24. Rohatiner AZS, Gregory WM, Peterson B, Borden E, Solal-Celigny P, Hagenbeek A, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2215–23.
25. Baldo P, Rupolo M, Compagnoni A, Lazzarini R, Bearz A, Cannizzaro R, et al. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. *Cochrane database Syst Rev*. 2010 Jan;(1).
26. Allen IE, Ross SD, Borden SP, Monroe MW, Kupelnick B, Connelly JE, et al. Meta-analysis to assess the efficacy of interferon-alpha in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Immunother*. 2001;24(1):58–65.
27. Czuczman MS, Grillo-López AJ, McLaughlin P, White CA, Saleh M, Gordon L, et al. Clearing of cells bearing the bcl-2 [t(14;18)] translocation from blood and marrow of patients treated with rituximab alone or in combination with CHOP chemotherapy. *Ann Oncol*. 2001 Jan;12(1):109–14.
28. Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1998;9(9):995–1001.
29. Schulz H, Bohlius JE, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May;99(9):706–14.
30. Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2010 Jan 26;49(1):3–12.
31. European Medicines Agency. Gazyvaro.
32. Riley JK SM. CD20: a gene in search of a function - PubMed. *Semin Oncol*. 2000;6(Suppl 12):17–24.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas Registro de Medicamentos - Obinutuzumabe.
34. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 2018 Aug;36(23):2395–404.
35. Seymour JF, Marcus R, Davies A, Evans EG, Grigg A, Haynes A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica*. 2019;104(6):1202–8.
36. Davies A, Trask P, Demeter J, Florschütz A, Hänel M, Kinoshita T, et al. Health-related quality of life in the phase III GALLIUM study of obinutuzumab- or rituximab-based chemotherapy in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *Ann Hematol*. 2020 Dec;99(12):2837–46.
37. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
38. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a Edição. 2014. 131 p.
39. Woods BS, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? *Value Heal [Internet]*. 2020 Dec;23(12):1613–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301520343564>

40. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report Obinutuzumab (Gazyva) for Follicular Lymphoma. [Internet]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_obinutuzumab_gazyva_fl_preun_fn_egr.pdf%0A
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Obinutuzumab for untreated advanced follicular lymphoma. [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta513/documents/final-appraisal-determination-document>
42. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1331–44.
43. Ohno S, Shoji A, Hatake K, Oya N, Igarashi A. Cost-effectiveness analysis of treatment regimens with obinutuzumab plus chemotherapy in Japan for untreated follicular lymphoma patients. *J Med Econ* [Internet]. 2020 Oct 2;23(10):1130–41. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2020.1791890>
44. DATASUS/Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 3]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
45. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2023. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0304030236/12/2022>
46. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência TI e IE em S de G e I de T e I em S. Relatório de Recomendação n786 - Crizotinibe para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado ALK+ [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 15]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_crizotinibe_cpnpc_786.pdf
47. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
48. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população. 2023;
49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Obinutuzumab for untreated advanced follicular lymphoma | Guidance.
50. Scottish Medicines Consortium (SMC). Recommendation - obinutuzumab (Gazyvaro).
51. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Gazyva for Follicular Lymphoma (previously untreated).
52. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). OBINUTUZUMAB.
53. National Cancer Institute (NIH). Definition of overall response rate - NCI Dictionary of Cancer Terms.
54. National Cancer Institute (NIH). Definition of overall survival - NCI Dictionary of Cancer Terms.
55. National Cancer Institute (NIH). Definition of progression-free survival - NCI Dictionary of Cancer Terms.
56. National Cancer Institute (NIH). Definition of quality of life - NCI Dictionary of Cancer Terms.
57. National Cancer Institute (NIH). Definition of adverse event - NCI Dictionary of Cancer Terms.
58. Cancer Research UK. What do clinical trial results mean?
59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Search filters.
60. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
61. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct;343(7829).
62. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun;328(7454):1490.

63. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1a edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.

APÊNDICE 2
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

Protocolo	Descrição
CHOP	Ciclofosfamida: 750 mg/m ² IV no D1
	Doxorrubicina: 50 mg/m ² IV no D1
	Vincristina: 1,4 mg/m ² IV (Dose máxima de 2 mg) no D1
	Prednisona: 40 mg/m ² ou 100 mg VO, do D1 ao D5
	Intervalo entre os ciclos: 21 dias
R-CHOP	Rituximabe: 375 mg/m ² IV no D1 (administrado antes da quimioterapia)
	Ciclofosfamida: 750 mg/m ² IV no D1
	Doxorrubicina: 50 mg/m ² IV no D1
	Vincristina: 1,4 mg/m ² IV (Dose máxima de 2 mg) no D1
	Prednisona: 40 mg/m ² ou 100 mg VO, do D1 ao D5
	Intervalo entre os ciclos: 21 dias
CVP	Ciclofosfamida: 750 a 1000 mg/m ² IV no D1
	Vincristina: 1,4 mg/m ² IV (Dose máxima de 2 mg) no D1
	Prednisona: 100 mg VO, do D1 ao D5
	Intervalo entre os ciclos: 21 dias
R-CVP	Rituximabe: 375 mg/m ² IV no D1 (administrado antes da quimioterapia)
	Ciclofosfamida: 750 a 1000 mg/m ² IV no D1
	Vincristina: 1,4 mg/m ² IV (Dose máxima de 2 mg no D1)
	Prednisona: 100 mg VO, do D1 ao D5
	Intervalo entre os ciclos: 21 dias
Rituximabe em monoterapia	Rituximabe: 375 mg/m ² IV 1x por semana
	Duração do tratamento: 8 semanas
R-lenalidomida (R²)	Rituximabe: 375 mg/m ² IV D1, D8, D15 e D22 no primeiro ciclo. Apenas no D1, nos ciclos 2 a 5.
	Lenalidomida 20 mg, VO, D1 a D21
	Intervalo entre os ciclos: 28 dias. Número de ciclos: 12
R-DHAP	Rituximabe 375 mg/m ² IV D1
	Cisplatina: 100 mg/m ² em infusão contínua por 24 horas no D2
	Citarabina: 2 g/m ² a cada 12 horas (2 doses) no D3
	Dexametasona 40 mg/dia D1 a D4
	G-CSF a partir do D5
	Ciclos a cada 21 dias
R-GEMOX	Rituximabe 375 mg/m ² IV D1
	Gencitabina 1000 mg/m ² IV no D1

Protocolo	Descrição
	Oxaliplatina 100 mg/m ² IV no D1 ou D2
	G-CSF a partir do D5
	Ciclos a cada 14 dias
R-ICE	Rituximabe 375 mg/m ² IV D1
	Etoposídeo 100 mg/m ² do D2 ao D4
	Ifosfamida 5000 mg/m ² em infusão contínua por 24 horas no D3 (atentar para necessidade de mesna)
	Carboplatina IV AUC de 5 no D3 (dose máxima = 800 mg)
	G-CSF a partir do D6
	Intervalo mínimo de 14 dias
R-GDP	Rituximabe 375 mg/m ² IV D1
	Gencitabina 1000 mg/m ² IV no D1 e no D8
	Cisplatina 25 mg/m ² no D1 a D3
	Dexametasona, IV ou VO, D1 a D4
	G-CSF a partir do D6
	Ciclos a cada 21 dias

Legenda: IV: via intravenosa; D: dia; VO: via oral; G-CSF: Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos; AUC: área sob a curva

Fonte: elaboração dos autores.

Nota: Conforme a idade, fragilidade, toxicidade ou refratariedade do paciente a algum medicamento, podem ser necessárias adaptações dos esquemas preconizados neste Protocolo, tais como redução de doses, alteração do número de dias dos ciclos ou retirada de algum medicamento.

APÊNDICE 3
HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº 1.161/2026	Atualização e alteração do formato para PCDT	Lenalidomida em combinação com rituximabe para tratamento de pacientes com linfoma folicular previamente tratados [Relatório de Recomendação nº 905/2024; Portaria SECTICS/MS nº 29/2024]	Rituximabe para tratamento de pacientes com linfoma folicular assintomático, independentemente do estágio inicial [Relatório de Recomendação nº 906/2024; Portaria SECTICS/MS nº 31/2024]
Portaria SAS/MS nº 1051, de 10 de outubro de 2014.	Primeira versão da diretriz	Rituximabe para tratamento do linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha [Relatório de Recomendação nº 81/2013; Portaria SCTIE/MS nº 63/2013]	