



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 422/2019

Vitória, 14 de março de 2019.

Processo nº [REDACTED]  
[REDACTED] impetrado por  
[REDACTED]  
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara de Guaçuí – MM. Juiz de Direito Dr. Bruno Fritoli Almeida – sobre o medicamento: **Rituximabe**.

**I – RELATÓRIO**

1. De acordo com inicial e laudo médico emitido por Dr. André Sena Pereira em papel timbrado do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim, a paciente é portadora de Linfoma Não-Hodgkin Folicular – CID 10 C82.1, fenótipo B, com imunorreatividade para marcador monoclonal CD 20 à imuno-histoquímica. Foi diagnosticada em 17/07/17, com início de tratamento quimioterápico em 04/09/17 com protocolo R-CHOP com programação de quatro ciclos, em intervalos de 21/21 dias, até 05/12/17. Após este período foi encaminhada para o setor de radioterapia para consolidação de tratamento. Atualmente em preparação para imunoterapia de manutenção com rituximabe, podendo ter infecções oportunistas devido ao tratamento. Há indicação do medicamento Rituximabe, não contemplado pela APAC/SUS.
2. Consta protocolo de atendimento na Farmácia Cidadã com solicitação dos medicamentos rituximabe 100 e 500 mg.



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

## II – ANÁLISE

### DA LEGISLAÇÃO

1. A Atenção Oncológica do SUS foi instituída através da **Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 como a Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.**
2. A **Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005**, atualizada pela Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de Março de 2009, considerando a necessidade de garantir o acesso da população à assistência oncológica, definiu os serviços de atendimento a estes usuários, a saber:
  - 2.1 Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) é o hospital que possua condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil.
  - 2.2 Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) é o hospital que possua as condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos, diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer.
  - 2.3 Centro de Referência de Alta Complexidade em Oncologia é o serviço que exerce o papel auxiliar, de caráter técnico, ao Gestor do SUS nas políticas de Atenção Oncológica.
3. **Os Serviços de Atendimento Oncológico tem como responsabilidade proporcionar Assistência Especializada e integral aos pacientes de câncer, atuando nas áreas de prevenção, detecção precoce, diagnóstico e**



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

**tratamento de pacientes em acompanhamento, incluindo o planejamento terapêutico integral dos mesmos.**

4. De acordo com o Art. 14 Portaria SAS/MS nº 741/05: “As unidades e centros credenciados para prestar serviços assistenciais de alta complexidade em oncologia deverão submeter-se à regulação, fiscalização, controle e avaliação do Gestor estadual e municipal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.
5. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos tem seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS. O custo dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de quimioterapia para tumores malignos está incluído no valor dos procedimentos contidos na Tabela.
6. A **Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de março de 2009** estabelece que a Tabela de Habilitações de Serviços Especializados do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES define os complexos hospitalares e habilita os estabelecimentos de saúde de alta complexidade em oncologia.
7. **PORTARIA Nº 63, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2013** torna pública a decisão de incorporar o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, **CD20 positivo**, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde – SUS.

**Art. 1º Fica incorporado o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde (SUS).**

## **DA PATOLOGIA**

1. O Linfoma folicular (LF) é classificado como neoplasia linfoide e subclassificado como neoplasia de célula B madura, se constituindo em um tipo de Linfoma Não-Hodgkin.
2. Linfomas são neoplasias malignas que se originam nos linfonodos (gânglios), muito



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

importantes no combate às infecções. Os **Linfomas Não-Hodgkin** incluem mais de 20 tipos diferentes. O número de casos praticamente duplicou nos últimos 25 anos, particularmente entre pessoas acima de 60 anos por razões ainda não esclarecidas.

3. Com base na média das taxas brutas encontradas nos 17 Registros de Câncer de Base Populacional (RCCBP) do Brasil que possuem mais de 3 anos de informações consolidadas, estima-se que haverá aproximadamente 4.900 casos nos homens e 4.200 casos novos em mulheres no Brasil em 2009.
4. Os poucos conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de Linfomas Não Hodgkin:
  - **Sistema imune comprometido** – Pessoas com deficiência de imunidade, em consequência de doenças genéticas hereditárias, uso de drogas imunossupressoras e infecção pelo HIV, têm maior risco de desenvolver linfomas. Pacientes portadores dos vírus Epstein-Barr, HTLV1, e da bactéria *Helicobacter pylori* (que causa úlceras gástricas), têm risco aumentado para alguns tipos de linfoma;
  - **Exposição Química** – Os Linfomas Não-Hodgkin estão também ligados à exposição a certos agentes químicos, incluindo pesticidas, solventes e fertilizantes. Herbicidas e inseticidas têm sido relacionados ao surgimento de linfomas em estudos com agricultores e outros grupos de pessoas que se expõem a altos níveis desses agentes químicos. A contaminação da água por nitrato, substância encontrada em fertilizantes, é um exemplo de exposição que parece aumentar os riscos para doença;
  - Exposição a altas doses de radiação.

5. **Sintomas:**

- Aumento dos linfonodos do pescoço, axilas e/ou virilha;



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

- Sudorese noturna excessiva;
  - Febre;
  - Prurido (coceira na pele);
  - Perda de peso inexplicada.
6. **Diagnóstico:** São necessários vários tipos de exames para o diagnóstico adequado dos Linfomas Não-Hodgkin. Esses exames permitem determinar o tipo exato de linfoma e esclarecer outras características, cujas informações são úteis para decisão da forma mais eficaz de tratamento a ser empregado.
7. Classificar o tipo de linfoma pode ser uma tarefa bastante complicada, mesmo para hematologistas e patologistas. Os Linfomas Não-Hodgkin são, de fato, um grupo complexo de quase 40 formas distintas desta doença. Após o diagnóstico, a doença é classificada de acordo com o tipo de linfoma e o estágio em que se encontra (sua extensão). Estas informações são muito importantes para selecionar adequadamente a forma de tratamento do paciente, e estimar seu prognóstico.
8. Os Linfomas Não-Hodgkin são agrupados de acordo com o tipo de célula linfoide, se linfócitos B ou T. Também são considerados tamanho, forma e padrão de apresentação na microscopia. Para tornar a classificação mais fácil, os linfomas podem ser divididos em dois grandes grupos: **indolentes** e **agressivos**.
9. Os linfomas indolentes têm um crescimento relativamente lento. Os pacientes podem apresentar-se com poucos sintomas por vários anos, mesmo após o diagnóstico. Entretanto, a cura nestes casos é menos provável do que nos pacientes com formas agressivas de linfoma. Esses últimos podem levar rapidamente ao óbito se não tratados, mas, em geral, são mais curáveis. Os linfomas indolentes correspondem aproximadamente a 40% dos diagnósticos, e os agressivos, aos 60% restantes.

## DO TRATAMENTO

1. A maioria dos linfomas é tratada com quimioterapia, radioterapia, ou ambos. A



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

- imunoterapia está sendo cada vez mais incorporada ao tratamento, incluindo anticorpos monoclonais e citoquinas, isoladamente ou associados à quimioterapia.
2. A quimioterapia consiste na combinação de duas ou mais drogas, sob várias formas de administração, de acordo com o tipo de **Linfoma Não-Hodgkin**. A radioterapia é usada, em geral, para reduzir a carga tumoral em locais específicos, para aliviar sintomas relacionados ao tumor, ou também para consolidar o tratamento quimioterápico, diminuindo as chances de recaída em certos sítios no organismo mais propensos à recaída.
  3. Para linfomas com maior risco de invasão do sistema nervoso (cérebro e medula espinhal), faz-se terapia preventiva, consistindo de injeção de drogas quimioterápicas diretamente no líquido cérebro-espinhal, e/ou radioterapia que envolva cérebro e medula espinhal. Naqueles pacientes que já têm envolvimento do sistema nervoso no diagnóstico, ou desenvolvem esta complicação durante o tratamento, são realizados esses mesmos tratamentos; entretanto, as injeções de drogas no líquido cérebro-espinhal são feitas com maior frequência.
  4. Imunoterapias, particularmente interferon, anticorpos monoclonais, citoquinas e vacinas tumorais estão sendo submetidos a estudos clínicos para determinar sua eficácia nos Linfomas Não-Hodgkin. Para algumas formas específicas de linfoma, um dos anticorpos monoclonais já desenvolvidos, denominado Rituximab, mostra resultados bastante satisfatórios, principalmente quando associada à quimioterapia. No caso dos linfomas indolentes, as opções de tratamento podem ir desde apenas observação clínica sem início do tratamento, até tratamentos bastante intensivos, dependendo da indicação mais adequada.
  5. No manejo dos linfomas Não-Hodgkin de células B baixo grau sintomáticos, diversos esquemas terapêuticos são utilizados, sendo o mais frequente o esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). Os principais estudos desenvolvidos comparam a utilização do esquema CHOP e a adição do rituximabe ao esquema CHOP. Trata-se, portanto, da proposta de adição do medicamento aos



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

esquemas quimioterápicos já utilizados.

6. A quimioterapia de manutenção com rituximabe isolado após qualquer terapia inicial que tenha se mostrado eficaz melhora a sobrevida livre de progressão, mas não há evidência conclusiva de melhora na sobrevida global nos ensaios clínicos randomizados primários. Duas revisões sistemáticas com meta-análise de estudos que avaliaram o efeito do tratamento de manutenção com rituximabe na sobrevida global dos pacientes com LF foram publicadas. Vidal e cols. (2009) avaliaram os desfechos de cinco ensaios clínicos randomizados realizados entre os anos de 1998 e 2004, em que 985 pacientes com linfoma folicular foram assignados aleatoriamente para o tratamento de manutenção com rituximabe ou nenhuma manutenção (observação ou rituximabe em caso de progressão). Nestes estudos, a quimioterapia inicial consistiu em monoterapia com rituximabe, poliquimioterapia sem rituximabe ou poliquimioterapia com rituximabe. Os resultados demonstraram um benefício estatisticamente significativo de sobrevida para pacientes com linfoma folicular refratário ou recidivado (ou seja, segunda linha quimioterápica de casos previamente tratados) que receberam tratamento de manutenção com rituximabe (razão de riscos para morte = 0,58, IC95% = 0,42-0,79), mas não para os pacientes que estavam recebendo terapia antineoplásica pela primeira vez (quimioterapia de primeira linha; razão de riscos = 0,68, IC95% = 0,37-1,25).

## **DO PLEITO**

1. **Rituximabe:** é um anticorpo monoclonal quimérico que atua contra antígenos CD20 dos linfócitos B causando morte (lise) celular, sendo aprovado para uso em Linfoma não Hodgkin CD20 positivo, em pacientes com artrite reumatoide, associado ao metotrexato, em pacientes refratários a outros tratamentos e ao menos um anti-TNF e ainda em pacientes com Leucemia Linfóide Crônica. Vem sendo pesquisado o seu emprego em outras doenças autoimunes como lúpus e dermatomiosite. O rituximabe (MabThera®) é um medicamento imunológico antineoplásico.



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

1.1 O Rituximabe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sendo que as indicações aprovadas no Brasil são para o tratamento de alguns tipos de Linfoma não Hodgkin, para artrite reumatoide ativa em associação com metotrexato, em pacientes refratários a outros tratamentos e ao menos um anti-TNF e ainda em pacientes com Leucemia Linfóide Crônica. Essas indicações são reforçadas por outros órgãos internacionais como o Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA).

### III – DISCUSSÃO

1. O medicamento Rituximabe 500mg e 100mg **foi incorporado pelo Ministério da Saúde**, através da Portaria nº 63 de 27 de dezembro de 2013 para utilização nos Centros de Alta Complexidade em Oncologia para o tratamento do **Linfoma Não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde – SUS, caso da Requerente, segundo laudo médico anexado aos autos.**
2. Cabe esclarecer que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, denominados de UNACON's e CACON's é que são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.
3. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS – Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), estando o custo com o



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos, podendo esse valor ser inferior aos gastos necessários para um determinado paciente ou muito superior (havendo uma “sobra” de recursos financeiros em alguns casos).

4. Assim o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica sendo o fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC. A respectiva Secretaria de Saúde gestora é quem repassa o recurso recebido do Ministério da Saúde para o hospital, conforme o código do procedimento informado.
5. São exceções a essa regra de fornecimento de medicamentos:
  - 1) **Mesilato de Imatinibe** para a quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica, da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes e do Tumor do Estroma Gastrointestinal do adulto;
  - 2) **Dasatinibe**, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL);
  - 3) **Nilotinibe**, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL;
  - 4) **Trastuzumabe** para a quimioterapia prévia do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial;
  - 5) **L- asparaginase** para o tratamento da poliquimioterapia de pacientes com Linforma Linfoblástico ou Leucemia Linfocítica Linfoblástica Aguda;



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

**6) Rituximabe, para Linfoma não Hodgkin de grandes células B e linfoma folicular.**

6. **Nessas situações específicas, o Ministério da Saúde realiza compra centralizada e distribuição às Secretarias de Estado da Saúde, para posterior envio aos CACON e UNACON, conforme demanda e condições exigidas para cada medicamento.**
7. **No presente caso, consta laudo médico anexado aos autos emitido em papel timbrado do SUS (Hospital Evangélico de Cachoeiro do Itapemirim), o qual é credenciado como CACON, a quem cabe o tratamento necessário à Requerente.**
8. Na bula do medicamento registrada e aprovada na Anvisa, sobre a indicação, constam as seguintes informações: “linfoma não-Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia; linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP; linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia. A combinação com a quimioterapia CVP é de indicação exclusiva para linfomas foliculares exceto os linfomas foliculares do tipo 3 (correspondente ao linfoma folicular de grandes células da Working Formulation); pacientes com linfoma folicular como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.”
9. Com nível de evidência “1A” e grau de recomendação “A”, as evidências disponíveis mostram resultados favoráveis à adição do rituximabe, com desfecho de aumento de sobrevida global em dois anos com o uso de rituximabe associado à quimioterapia no tratamento dos linfomas não-Hodgkin de baixo grau. No entanto, considerando a história natural da doença e a baixa letalidade nos primeiros anos da doença, por seu comportamento indolente, **é recomendável a análise do impacto do uso desta medicação na sobrevida global com um maior tempo de seguimento.**



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

10. Quanto ao perfil de segurança, foi observada limitação nos registros e na apresentação dos efeitos adversos com o uso do rituximabe nos estudos primários. Os efeitos adversos relatados incluem alguns de grau 3 e 4 e não há informações sobre a toxicidade de seu uso em longo prazo.

#### IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto e de acordo com os autos remetidos a este Núcleo é possível inferir que a paciente está inserida e em tratamento em um CACON/UNACON (a quem cabe o tratamento, ou seja o fornecimento direto do medicamento necessário e prescrito), **ou seja os cuidados à paciente e todo o tratamento comprovadamente necessário (definido por equipe de instituição credenciada pelo SUS em oncologia, mediante acompanhamento do caso específico) deve ocorrer no âmbito do CACON/UNACON, no presente caso o Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim.**
2. Por fim pontuamos que a discussão acerca da Assistência Farmacêutica aos pacientes portadores de Linfoma Não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde – SUS que necessitam do medicamento Rituximabe ora pleiteado, deve ser discutida entres os entes responsáveis, quais sejam Ministério da Saúde, Secretaria Estadual de Saúde e CACON/UNACON, sem prejuízos aos pacientes.





**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

**REFERÊNCIAS**

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2004. p. 263-264

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa98/index.html>>. Acesso em: 14 março 2019.

RITUXIMABE. Bula do medicamento Mabthera® no site da ANVISA. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[34161-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[34161-1-0].PDF)>. Acesso em: 14 março 2019.

O uso do Rituximabe no tratamento do Linfoma não- Hodgkin, de célula B, baixo grau CD 20. Disponível em: <<portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/leituraArquivo.cfm?>>. Acesso em: 14 março 2019.

Parecer técnico do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) um Parecer Técnico-Científico (PTC), solicitado pela Conitec sobre a eficácia do rituximabe no tratamento do linfoma não Hodgkin de células B, folicular. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio\\_RTX\\_linfomafolicular\\_81-FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RTX_linfomafolicular_81-FINAL.pdf)>. Acesso em: 14 março 2019.

Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499451>. Acesso em: 14 março 2019.



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783753>. Acesso em: 14 março 2019.

Tratamento de linfoma do manto com Rituximabe. Disponível em:

[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_48/vo2/pdf/revisao1.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/vo2/pdf/revisao1.pdf). Acesso em: 14 março 2019.