

# Nota Técnica 25801

Data de conclusão: 28/01/2021 10:06:07

## Paciente

---

**Idade:** 67 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Jaguari/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Santa Maria

## Tecnologia 25801

---

**CID:** C83.3 - Linfoma não-Hodgkin difuso, grandes células (difuso)

**Diagnóstico:** Linfoma não-Hodgkin difuso, grandes células (difuso).

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico e laudos de exames (anatomopatológico, imunohistoquímico, tomografias e PET-CT).

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** RITUXIMABE

**Via de administração:** ENDOVENOSA

**Posologia:** Rituximabe 500 mg 08 frascos + Rituximabe 100 mg 24 frascos. 750 mg EV 21/21 dias por 8 ciclos.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** 08 mês(es)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Sim

**O medicamento está incluído em:** -

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Há esquemas alternativos de quimioterapia (incluindo o esquema que o paciente vem em uso), sem a adição do rituximabe (1).

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** RITUXIMABE 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML / 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 4.212,43

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Dose Diária Recomendada:** VER POSOLOGIA\*

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O rituximabe é um anticorpo monoclonal geneticamente modificado para reconhecer o antígeno CD20, presente nas células B, cuja proliferação encontra-se alterada no LDGC B. A ligação do rituximabe ao antígeno CD20 dos linfócitos B desencadeia a apoptose (morte) dos linfócitos B (2).

Apesar do papel já bem estabelecido do rituximabe em combinação com quimioterapia na primeira linha de tratamento do LDGC B, os dados prospectivos que apoiam o seu uso na segunda linha de tratamento são escassos (3). Essa afirmação é ainda mais relevante se selecionarmos somente estudos de pacientes que já receberam rituximabe na primeira linha de tratamento, como o paciente em tela, que foi tratado com o esquema R-CHOP.

Uma análise retrospectiva de um subgrupo de um ensaio clínico avaliou essa questão em 414 pacientes que apresentaram recidiva após R-CHOP (4). O ensaio clínico dos quais os dados foram avaliados demonstrou que o esquema GDP é não inferior que o esquema DHAP para tratamento de LDGC B recidivado ou refratário (5). Durante o estudo, o protocolo de tratamento foi modificado para incluir o rituximabe nesta segunda linha de tratamento, formando dois grupos de pacientes: 96 que receberam quimioterapia de resgate sozinha e 318 que receberam rituximabe com quimioterapia após a emenda ao protocolo. Nesta análise todos os pacientes foram tratados com R-CHOP na primeira linha de tratamento. As taxas de resposta (45,6% vs. 25,0%,  $P=0,0003$ ) e a de resposta completa (15,7% vs. 4,2%,  $P=0,003$ ) foram maiores no grupo de pacientes que usaram rituximabe. Além disso, a taxa de pacientes que foram submetidos ao TMO também foi maior naquele grupo: 51,9% vs. 31,3%,  $P=0,0004$ ). Apesar disso, a sobrevida livre de progressão (22% vs. 20%,  $P=0,26$ ) e a sobrevida global (35% vs. 31%,  $P=0,18$ ) não diferiram entre os dois grupos. Quando avaliados aqueles pacientes que não obtiveram resposta completa ao R-CHOP (refratários, como o caso em tela) a taxa de resposta foi muito baixa e semelhante nos dois grupos: 25% vs. 27%,  $P=1,0$ . Embora este estudo seja uma análise retrospectiva, foi realizada dentro do contexto de um estudo prospectivo randomizado no qual a adição de rituximabe a quimioterapia de resgate foi instituída por uma emenda ao protocolo.

Um segundo estudo que corrobora a ausência de benefício da adição de rituximabe a segunda linha de tratamento em pacientes não responderam previamente a este fármaco testou um outro esquema de quimioterapia de resgate (rituximabe mais etoposídeo, citarabina, cisplatina e metilprednisolona, protocolo R-ESHAP) (6). Todos os pacientes receberam rituximabe na segunda linha de tratamento e este estudo avaliou a influência da exposição anterior ao rituximabe nas taxas de resposta. Foram avaliados retrospectivamente 163 pacientes, divididos em dois grupos de acordo com se rituximabe foi administrado ( $n=94$ ) ou não ( $n=69$ ) antes do R-ESHAP. Dentre aqueles pacientes que haviam recebido rituximabe na primeira linha de tratamento e não responderam a ela (como o paciente em tela) tiveram baixas taxas de remissão completa e resposta global (8% e 33%, respectivamente). Esses mesmos desfechos foram significativamente melhores nos pacientes não expostos ao rituximabe previamente ou

naqueles que responderam ao primeiro tratamento e depois recidivaram.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver benefícios no item anterior.

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A evidência sobre o uso de rituximabe em adição ao esquema de quimioterapia de segunda linha em pacientes com Linfoma Difuso de Grandes Células B é escassa e aponta para benefício somente naqueles pacientes que tiveram alguma resposta prévia ao rituximabe ou que não usaram este fármaco previamente. A parte autora fez uso do rituximabe para a primeira linha de tratamento (esquema R-CHOP) e não apresentou resposta (refratariedade ao esquema). Neste grupo de pacientes, o único estudo disponível não demonstrou benefício da adição do rituximabe ao esquema de segunda linha.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:**

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_LinfomaDifusoB\\_26092014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_LinfomaDifusoB_26092014.pdf)
2. [Abdulla NE, Ninan MJ, Markowitz AB. Rituximab. BioDrugs. 2012;26\(2\):71–82.](#)
3. Crump M. Management of Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2016 Dec;30(6):1195-1213.
4. Baetz T, Chen BE, Couban S, Tom Kouroukis C, Buckstein R, Kuruvilla J, Howson-Jan K, Szwajcer D, Federico M, Meyer RM, Djurfeldt MS, Hay AE, Shepherd L, Crump M. Effect of the addition of rituximab to salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplant in aggressive CD20+ lymphoma: a cohort comparison from the NCIC Clinical Trials Group Study LY. Leuk Lymphoma. 2017 Jan;58(1):64-69.
5. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, 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. J Clin Oncol. 2014;32:3490–3496.
6. Martín A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, Andreu R, Salar A, García-Sánchez P, Vázquez L, Nistal S, Requena MJ, Donato EM, González JA, León A, Ruiz C, Grande C, González-Barca E, Caballero MD; Grupo Español de

Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea (GEL/TAMO Cooperative Group). R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica*. 2008 Dec;93(12):1829-36.

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portador de linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células. Segundo este mesmo laudo, o paciente recebeu tratamento de primeira linha com 6 ciclos de quimioterapia (protocolo R-CHOP, rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, prednisona) e após ainda apresentava doença mensurável em PET-CT. Por esta razão, passou a receber segunda linha de tratamento com protocolo GDP (gencitabina, dexametasona e cisplatina). Em contato com a médica assistente, fomos informados que está apresentando pouca resposta a este esquema e toxicidade significativa. Além disso, a prescritora informou que o paciente é elegível para transplante de medula óssea (TMO). Neste contexto (paciente refratário ao esquema R-CHOP) está sendo pleiteado o rituximabe para adição ao esquema de segunda linha GDP (perfazendo assim o esquema R-GDP), com o objetivo de tornar o paciente elegível ao TMO. Além disso, o paciente tem história de doença tromboembólica, diabete melito em uso de insulina, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial sistêmica.

Os linfomas (Doença de Hodgkin e Linfomas não Hodgkin) constituem um grupo de doenças neoplásicas malignas que se originam de células do sistema imunológico. Os Linfomas não Hodgkin (LNH) agressivos compreendem um grupo biológico e clinicamente heterogêneo de hemopatias malignas. Destes, o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGC B) é o mais comum, correspondendo a cerca de 40% dos novos casos diagnosticados e a cerca de 30% de todos os casos de LNH (1). O LDGC B pode se manifestar nos linfonodos ou sítios extranodais, como osso, pele, tireoide, trato gastrointestinal (TGI), sistema nervoso central (SNC) e testículo.

O tratamento quimioterápico de primeira linha recomendado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B do Ministério da Saúde consiste no esquema CHOP ou R-CHOP (1). Naqueles pacientes que não respondem a este esquema terapêutico (como aconteceu com a parte autora) este documento recomenda esquemas terapêuticos alternativos como DHAP, ESHAP, EPOCH, ICE, MINE, com o objetivo de identificar casos de doença sensível à quimioterapia e que possam ser submetidos ao TMO, considerado terapia com potencial curativo. O número total de ciclos dependerá da resposta clínica obtida, tolerância do paciente e tratamento subsequentemente indicado – TMO ou radioterapia (1).