

# Nota Técnica 72159

Data de conclusão: 11/04/2022 17:45:32

## Paciente

---

**Idade:** 40 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Santiago/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

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

## Tecnologia 72159

---

**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, exames de imagem e exame anatomopatológico (imuno-histoquímica não anexada ao processo).

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** RITUXIMABE

**Via de administração:** EV

**Posologia:** rituximabe 500 mg/50 mL e rituximabe 100 mg/10 mL, aplicar 600mg EV a cada 28 dias por 6-8 ciclos

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

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

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

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

**O medicamento está incluído em:** RENAME

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos e radioterapia. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar:** Vide a tabela CMED

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

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

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

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

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

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

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O rituximabe é um anticorpo monoclonal de origem humana/murina que se liga de maneira específica ao antígeno CD20 expresso pelas células malignas do linfoma, assim como dos linfócitos B saudáveis (6). Além de reações infusionais, entre os eventos adversos possivelmente relacionados ao Rituximabe estão ativação de hepatite B e desenvolvimento de Hepatite fulminante, citopenias (em especial neutropenia), hipogamaglobulinemia que pode estar acompanhada de infecções sinopulmonares.

No AIDS Malignancies Consortium Trial 010 (AMC 010), publicado em 2005, 150 pacientes diagnosticados com HIV e linfomas de alto grau (i.e. Burkitt, LNHDGCB e Linfoma B de alto grau) foram randomizados a receber o protocolo de poliquimioterapia usual com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP) ou a receber o mesmo protocolo associado a imunoterapia rituximabe (R-CHOP) (7). Neste estudo as taxas de resposta completa foram de 57,6% no grupo R-CHOP e 47% no grupo CHOP (P=0,147) diferença que não foi estatisticamente significativa. Diferenças em sobrevida geral e sobrevida livre de progressão foram observadas, no entanto não foram consideradas significativas do ponto de vista estatístico (7). Uma crítica cabível ao estudo acima referido é que as mortes por causa infecciosa, entre pacientes que receberam rituximabe, foram 6 vezes mais frequentes naqueles pacientes com contagem de CD4 menor do que 50 células por mm<sup>3</sup>. Adicionalmente, no referido estudo aproximadamente 62% dos pacientes receberam esquema terapêutico anti-retroviral baseado em 3 drogas (que atualmente é terapia considerada padrão), enquanto que 31% dos pacientes não receberam nenhuma forma de tratamento para o HIV.

Em estudo de fase II posterior, que selecionou apenas pacientes com ECOG < 2 e contagem de CD4 > 100 células/mm<sup>3</sup>, entre pacientes com HIV e Linfoma Não Hodgkin B agressivo foi avaliada a eficácia e segurança do rituximabe em associação ao esquema CHOP (8). Entre os 52 pacientes arrolados no estudo, a taxa de resposta completa foi 77% (IC95% 63 a 87%), a sobrevida estimada em dois anos foi 75% (IC95% 64 a 96%) e a sobrevida livre de progressão de 69% (IC95% 56 a 82%) (8). Entre os 18 óbitos observados durante o período do estudo, 16 foram relacionados à progressão da neoplasia de base, de maneira que apenas 2 óbitos foram relacionados à toxicidade da terapia. Em outro estudo semelhante de fase II (9), 86 pacientes portadores de HIV foram submetidos a tratamento para LNH agressivo com R-CHOP. Entre os pacientes incluídos no estudo, todos estavam recebendo terapia anti-retroviral de alta intensidade, a expectativa de sobrevida geral em 5 anos de seguimento foi de 56%. Em seguimento a longo prazo do mesmo estudo (10), a estimativa de sobrevida geral em 8 anos foi 64%, sendo a taxa de infecções oportunistas em 8 anos de 15% e de neoplasias secundárias de 12%. Estes estudo de braço único, em que PVHIV selecionados receberam protocolo de quimioterapia com Rituximabe, reportam desfechos e toxicidades compatíveis com os índices descritos na população em geral recebendo o mesmo esquema

Estudo de fase III avaliou diferentes formas de administração de rituximabe em relação a

protocolo de poliquimioterapia (concomitante ou posteriormente) EPOCH apenas em pacientes HIV (11). No grupo que usou EPOCH-R de maneira concomitante a taxa de sobrevida livre de progressão foi 66% em 2 anos, sendo de 63% no grupo de administração posterior. Da mesma forma, a sobrevida geral foi semelhante nos dois grupos 70% e 67%. Observamos novamente que neste estudo as taxas de óbito relacionados à terapia foram mais baixas em relação ao estudo AMC 010, porém isso se deve a diferentes inerentes aos dois protocolos como o uso mandatório de quimioprofilaxia infecciosa e pacientes com CD4 basal mais elevado.

Em estudo de fase II que avaliou o uso de seis ciclos de R-da-EPOCH no tratamento de Linfoma de Burkitt em primeira linha, 25% dos pacientes incluídos eram portadores de HIV. Interessantemente os desfechos clínicos não foram influenciados pela comorbidade HIV sendo a sobrevida livre de evento (refratariedade, recaída ou óbito) em 4 anos de 84,9% vs 84,5% (P=1,00) entre pacientes portadores e não portadores (12).

Em estudo observacional Suíço, publicado em 2018, os desfechos de 58 pacientes vivendo com HIV diagnosticados com LNHDGCB tratados com R-poliquimioterapia foi comparado com os desfechos de pacientes sem imunodeficiências (13). Neste estudo a taxa de CD4/mm<sup>3</sup> mediana dos pacientes incluídos foi de 301 (variação 97 a 733), mais alta que a dos estudos reportados acima, sendo que mais pacientes estavam em uso de terapia anti-retroviral (78%). Após seguimento de 6 anos, a sobrevida geral em 5 anos foi semelhante entre os dois grupos (PVH 63% vs imunocompetentes 68%, P=0,220), ainda que os pacientes imunocomprometidos tinham doença mais severa (maior frequência de sintomas B, doença em estágio III-IV) e pacientes em piores condições clínicas (mais incidência de hepatite B e ECOG 2-4) (13).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** sobrevida livre de progressão e sobrevida geral a dos pacientes não portadores de HIV tratados com rituximabe associado a poliquimioterapia.

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** A adição do rituximabe ao esquema de poliquimioterapia apresenta benefício clínico robusto para o tratamento do LNHDGCB em pacientes sem HIV (3,4). Observamos que, apesar de estudo inicial com resultado neutro (7), o uso de rituximabe em pacientes com HIV demonstrou-se seguro em repetidas observações, uma vez que se observe profilaxia antimicrobiana adequada e se selecione pacientes com status imunológico adequado (i.e. pacientes com CD4 > 50 células/mm<sup>3</sup>) (10,11,13). Ademais, estudos de base populacional e estudos de fase II demonstraram desfechos semelhantes entre indivíduos com e sem HIV tratados com esquemas de quimioterapia em associação com rituximabe.

Por fim, trata-se de intervenção custo efetiva, tanto que foi incorporada ao PCDT da patologia em questão, e mostrou-se também custo efetivo em países que enfrentam diferentes realidades econômicas (França e Malawi) (14,15).

**Há evidências científicas?** Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. BRASIL. Ministério da Saúde. DDT LinfomaDifusoB 26092014.pdf [Internet]. [citado 3 de janeiro de 2022]. 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. HIV-related lymphomas: Epidemiology, risk factors, and pathobiology - UpToDate [Internet]. [citado 3 de janeiro de 2022]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/hiv-related-lymphomas-epidemiology-risk-factors-and-pathobiology?search=DLBCL%20HIV&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H2](https://www.uptodate.com/contents/hiv-related-lymphomas-epidemiology-risk-factors-and-pathobiology?search=DLBCL%20HIV&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H2)
  3. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. maio de 2006;7(5):379–91.
  4. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. fevereiro de 2008;9(2):105–16.
  5. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. setembro de 2015;26 Suppl 5:v116-125.
  6. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2021]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage\\_type=panel&display\\_rank=1&kp\\_tab=drug\\_general&source=panel\\_search\\_result](https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result)
  7. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 1o de setembro de 2005;106(5):1538–43.
  8. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1o de setembro de 2006;24(25):4123–8.
  9. Ribera J-M, Oriol A, Morgades M, González-Barca E, Miralles P, López-Guillermo A, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol*. fevereiro de 2008;140(4):411–9.
  10. Ribera J-M, Morgades M, González-Barca E, Miralles P, López-Guillermo A, Gardella S, et al. Long-term follow-up of patients with HIV-related diffuse large B-cell lymphomas treated in a phase II study with rituximab and CHOP. *Br J Haematol*. junho de 2012;157(5):637–9.
  11. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 15 de abril de 2010;115(15):3008–16.
  12. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1o de agosto de 2020;38(22):2519–29.
  13. Conconi A, Zucca E, Margiotta-Casaluci G, Darling K, Hasse B, Battegay M, et al. Population-based outcome analysis of diffuse large B-cell lymphoma in people living with HIV infection and competent individuals. *Hematol Oncol*. dezembro de 2018;36(5):757–64.
  14. Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F. Cost-effectiveness analysis of

[rituximab combined with chop for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. agosto de 2005;8\(4\):462–70.](#)

[15. Painschab MS, Kohler R, Kimani S, Mhango W, Kaimila B, Zuze T, et al. Comparison of best supportive care, CHOP, or R-CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma in Malawi: a cost-effectiveness analysis. Lancet Glob Health. setembro de 2021;9\(9\):e1305–13.](#)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** O presente caso trata-se de paciente portador de HIV, diagnosticado em maio de 2021, sendo também diagnosticado, em junho do mesmo ano, com Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B de alto grau. Como comorbidades o paciente apresenta perfil sorológico como portador prévio de hepatite B (i.e. anti-HBc positivo, anti-HBs positivo). Conforme evolução médica, desde o diagnóstico recebeu pelo menos 4 ciclos de quimioterapia “R-da-EPOCH” nas datas 09/06/2021, 16/07/2021, 20/08/2021 e 15/09/2021 sendo os dois últimos relatados sem rituximabe. Em relatório de alta anexado ao processo, também consta dosagem de CD4 do paciente - 158 e tratamento anti-retroviral utilizado (dolutegravir + tenofovir/lamivudina). Para complementar o seu tratamento a parte autora pleiteia o medicamento rituximabe por 6-8 ciclos.

O Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B (LNHDGCB) é o Linfoma Não Hodgkin (LNH) mais comum e corresponde por aproximadamente 30% de todos os casos (1). Trata-se de neoplasia agressiva com alta proliferação das células cancerosas originadas do tecido linfático e requer, portanto, tratamento imediato. Entre pacientes vivendo com HIV (PVH), estimativas de diferentes estudos de base populacional reportam um risco aumentado de desenvolvimento de LNH, com frequência de 11,15 até 353 vezes maior entre PVH quando comparado com a população sem HIV (2). Os LNH mais comuns das PVH são o LNHDGCB (75%), Linfoma de Burkitt (25%), Linfoma Plasmablastico (< 5%) (2).

A eficácia no tratamento do LNHDGCB com rituximabe foi estabelecido no começo dos anos 2000, com estudos de fase III que demonstraram que a associação com poliquimioterapia esteve associado a benefícios robustos com aumentos em sobrevida livre de evento de 19-20% e sobrevida geral de 9-10% (3,4). Todavia os estudos que estabeleceram este benefício, excluíram pacientes portadores de HIV. Atualmente consenso de especialistas recomendam que pacientes que vivem com AIDS recebam a mesma terapia dispensada para pacientes sem HIV (5).