

**RESPOSTA RÁPIDA Nº 130**

Medicamento	X
Material	

**Solicitante:** Juíza Dra. Ana Cleyde Viana de Souza; 11ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza

**Número do processo:**

0137987-09.2018.8.06.0001

**Data:** 23 / 06 / 2018**SUMÁRIO**

<b>TÓPICO</b>	<b>Pág</b>
1. Tema -----	2
2. Sobre a doença -----	2
3. Sobre o medicamento -----	4
4. Sobre o registro pela Anvisa -----	5
5. Recomendações da CONITEC -----	6
6. Do fornecimento pelo SUS -----	6
7. Custo do medicamento -----	7
8. Conclusões -----	7
9. Referências -----	7



### 1) Tema:

Trata-se de paciente do sexo feminino, 10 anos, com diagnóstico de Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B (CID 10: C83.3), CD20 positivo, previamente tratado em 2016 (quimioterapia), agora com recidiva. De acordo com relatório médico, a proposta terapêutica de resgate atual inclui quimioterapia + uso da droga rituximab como tentativa de controle da doença visando posterior transplante de medula óssea. Ocorre que há questionamentos com relação a indicação, eficácia e segurança de rituximabe para o caso, em especial por se tratar de uma criança com 10 anos de idade.

### 2) Sobre a doença

O linfoma não Hodgkin (LNH) é um câncer do tecido linfático, que causa aumento dos gânglios desse tecido e sintomas generalizados. A forma difusa de grandes células B (LDGCB) é o mais comum dos LNH agressivos, correspondendo a 40% dos novos casos diagnosticados e aproximadamente 30% de todos os casos registrados de LNH. É caracterizado por ser um tumor com malignidade moderada a grave. Os LDGCB podem manifestar sintomas relacionados ao crescimento rápido dos linfonodos, os quais são frequentemente cervicais e abdominais.

Em 2013 o Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM registrou 3.734 óbitos por linfoma não Hodgkin no Brasil. Segundo as estimativas do INCA, eram esperados 9.640 novos casos da doença no Brasil em 2012.



O sistema de estadiamento preconizado é dado pela classificação - TNM - Classificação de Tumores Malignos – UICC (Ann Arbor), em quatro estágios tumorais (estádios I, II, III, IV). O prognóstico dos pacientes com LDGCB é baseado no Índice de Prognóstico Internacional (IPI) que consiste em um sistema de pontuação aplicado a um cenário de quimioterapia com rituximabe, avaliando sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

O tratamento da doença depende do estadiamento do tumor. O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (2014), adota um tratamento que varia de acordo com a classificação do tumor. Segundo o PCDT, o esquema R-CHOP (R = rituximabe; CHOP = Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina + Prednisona) é **indicado para pacientes com idade superior a 18 anos** que possuam diagnóstico histopatológico de LDGCB CD20 positivo, em estágio III ou IV, ou com estágio I ou II com sintoma B ou doença volumosa, sem tratamento prévio, com exclusão de linfoma primário cerebral, com exame sorológico negativo para HIV, e que não seja compatível para hepatite tipo B e tipo C ativo. **O rituximabe não é indicado se o CHOP for contraindicado.** O esquema terapêutico com R-CHOP é realizado em ciclos, com intervalo de 21 dias entre eles, num total de seis (se a resposta completa for alcançada ao 4º ciclo) a oito ciclos (se a resposta completa não for alcançada após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo). Em cada ciclo, o rituximabe, na dose de 375mg/m<sup>2</sup>, deve ser administrado antes dos demais quimioterápicos que constituem o CHOP. O tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia. Segundo as diretrizes publicadas pela ESMO em 2015, para pacientes em estágio I ou II (doença bulky, ≥10cm), a



indicação é de quimioterapia com R-CHOP por 6 ciclos. Pacientes com LDGCB em estágio avançado (III e IV) devem receber 6 a 8 ciclos de R-CHOP. Para casos de ausência de resposta após o 4º ciclo, ausência de RC após o 8º ciclo ou progressão na vigência da quimioterapia de 1ª linha, ou à primeira recidiva, utilizam-se esquemas terapêuticos de 2ª linha como DHAP, ESHAP, EPOCH, ICE, MINE, com objetivo de identificar casos de doença sensível à quimioterapia e que possam se beneficiar de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH).

Em casos selecionados, quando houver ausência de resposta, progressão clínica ou recidiva após a quimioterapia de 2ª linha em doente com capacidade funcional classificada como Zubrod 0, 1 ou 2, está indicada - quimioterapia de 3ª linha com intuito paliativo. Nestes casos utiliza-se esquema terapêutico de 2ª linha não utilizado anteriormente.

A indicação de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) autólogo se faz para doentes com recidiva sensível à quimioterapia de 2ª linha, clinicamente aptos para o procedimento. O uso do rituximabe no tratamento inicial não limita a indicação de TCTH, mas pacientes primariamente refratários ou com recidiva resistente ao tratamento de 2ª linha não se beneficiam desta modalidade terapêutica.

### 3) Sobre o medicamento

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (combinação da região variável do anticorpo de camundongo com a região constante do anticorpo humano) contra a proteína de superfície celular CD20, tendo sua ação pela depleção seletiva das células B CD20+ periféricas. Estudos revelaram que rituximabe, quando associado ao esquema quimioterápico CHOP (R-CHOP), aumenta os percentuais de resposta completa (RC), de sobrevida livre de



doença (SLD) e de sobrevida global (SG). Os resultados estatísticos conhecidos de pesquisas feitas com o R-CHOP mostram um aumento de 20,6% na taxa de RC e uma diminuição de 31% no risco de morte em 04 anos. Um estudo da University of British Columbia (Vancouver, Canadá) mostrou que doentes com linfomas agressivos de célula B tratados com R-CHOP tiveram uma melhora absoluta de 18% na SLD em 02 anos e de 25% na SG, quando comparado aos esquemas semelhantes ao CHOP, resultando numa diminuição de aproximadamente 50% no risco de morte nos primeiros 02 anos do diagnóstico. As taxas de SLD e SG dos doentes tratados com o R-CHOP permanecem estatisticamente superiores no seguimento de 05 anos. Em revisões sistemáticas envolvendo doentes de LDGCB, o uso associado na quimioterapia com finalidade curativa apresentou um impacto de mais de 11% de probabilidade de sobrevida em 36 meses. Quando comparados CHOP versus R-CHOP, os seguintes resultados se apresentaram no estudo GELA (idosos): 53% versus 36% vivos em 07 anos; no estudo E4494 (idosos): 74% versus 63% vivos em 02 anos; e no estudo MinT (adultos): 95% versus 86% vivos. A quimioterapia com rituximabe, no Canadá, aumentou a sobrevida em 2 anos para idosos (67% vs 40%) e adultos (87% vs 69%) com LDGC B.

Atualmente ele está disponível no SUS pela via intravenosa (IV). O tratamento com rituximabe possui um tempo de duração definido, de 6 a 8 ciclos de administração, não sendo necessário seu uso contínuo.

#### **4) Sobre o registro pela ANVISA**

O medicamento rituximabe é registrado na ANVISA. É comercializado no Brasil sob o nome MabThera®. Todavia, a patente do rituximabe IV já expirou no Brasil, e há previsão para produção do rituximabe IV por



laboratório público. Por outro lado, a patente do rituximabe SC foi depositada no Brasil no ano de 2010 e, de acordo com o INPI, a validade da patente de invenção é de 20 anos a partir da data do depósito.

##### 5) **Recomendações da CONITEC**

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou, em 2014, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB). Além disso, a CONITEC emitiu, em 2017, relatório analisando o uso de rituximabe por via subcutânea (SC) para tratamento de LDGCB, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia.

Indicação aprovada na ANVISA: o rituximabe é indicado, dentre outras situações, no tratamento de:

Linfoma não Hodgkin

- pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia;
- **pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP;**
- pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratado previamente, em combinação com quimioterapia;
- pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.

##### 6) **Do fornecimento da medicação pelo SUS**

O medicamento em questão (rituximabe) está contemplado na RENAME 2017 e incorporado ao SUS. Doentes com diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e



realizar o seu acompanhamento. A tabela do SUS consta o seguinte procedimento da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com linfoma difuso de grandes células B:

03.04.06.022-4 - Quimioterapia de linfoma difuso de grandes células B – 1ª linha.

### 7) Custo do medicamento

PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PMVG
Rituximabe	Mabthera	Solução injetável (frasco 50ml) com 10mg/ml	R\$ 9.051,89

\*Fonte: tabela CMED, versão atualizada em 15/06/2018

### 8) Conclusões

As evidências científicas são escassas e não há subsídios que garantam eficácia e segurança para o uso de rituximabe associado a quimioterapia de resgate para tratamento de crianças com Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B, CD20 positivo, recidivado.

### 9) Referências

- BRASIL - Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília, DF; 2014. 356 p.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2014). Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma. NICE Guidance 243. Published: 25 January 2012. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta243/resources/rituximabfor->



[the-firstline-treatment-of-stage-iiiiv-follicular-lymphoma-82600429380037](#)

- Roche. Bula MabThera.
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5027-33.
- Pfreundschuh M, Trumper 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*. 2006 May;7(5):379-91.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235-42.
- Molina A. A decade of rituximab: improving survival outcomes in nonHodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med*. 2008;59:237-50.
- 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*. 2010;49(1):3-12.