

# Nota Técnica 3604

Data de conclusão: 27/05/2020 16:48:40

## Paciente

---

**Idade:** 73 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Sapucaia do Sul/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 3604

---

**CID:** C85.7 - Outros tipos especificados de linfoma não-Hodgkin

**Diagnóstico:** Neoplasia Hematológica Maligna Tipo Linfoma Zona Marginal

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Quadro clínico sugestivo (emagrecimento, sudorese noturna, esplenomegalia, linfonodo inguinal), associado a imunofenotipagem de sangue periférico do dia 11/03/2020 compatível com "Linfoma de zona Marginal" e biópsia de medula óssea do dia 30/03/2020 (com imunohistoquímica de 02/04/2020) compatível com "Linfoma de células B de baixo grau, com possibilidade de zona marginal".

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** Rituximabe

**Via de administração:** ENDOVENOSO

**Posologia:** Rituximabe 375mg/m<sup>2</sup> uso endovenoso, 4 sessões - dose calculada para paciente: 625mg/aplicação. 8 frascos de 100mg e 4 frascos e 500mg. Reconstituir dose final de 625mg e aplicar, EV, 1x a cada 28 dias, por um total de 4 ciclos.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**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:** O medicamento encontra-se disponível no SUS, mas não para a condição da paciente. Esclarece-se que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, já que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

---

### **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 (um tipo de proteína) que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua sobre o antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros e está presente em mais de 95% de todas as células B dos LNH. Com isso, o rituximabe inicia reações imunológicas que levarão à destruição das células B (4).

Os estudos que avaliaram o uso de rituximabe em pacientes com LZM esplênico são séries retrospectivas. Uma vez que neste tipo de estudo não há alocação aleatória de pacientes para diferentes tratamentos (randomização), os resultados devem ser vistos com cautela. Um desses estudos relatou os resultados de 108 pacientes sintomáticos tratados com seis infusões semanais de rituximabe (5, 6). Dos 108 pacientes, 106 apresentavam dados de resposta ao tratamento inicial (indução), sendo que 98 (92%) apresentaram alguma resposta ao tratamento (44% resposta completa, 21% resposta completa não confirmada e 27% resposta parcial). Além disso, 7 pacientes apresentaram doença estável e somente 1 paciente não terminou o tratamento por efeitos adversos e apresentou progressão da doença. Dos 98 pacientes que responderam ao rituximabe na terapia de indução, 76 receberam rituximabe como terapia de manutenção administrado a cada dois meses por um a dois anos. Destes, 54 (70%) apresentaram resposta completa, 14 (18%) resposta completa não confirmada e 8 (10%) resposta parcial. Após um acompanhamento médio de 57 meses, as taxas estimadas de sobrevida livre de doença em 5 e 10 anos foram de 71% e 64%, respectivamente. As taxas correspondentes de sobrevida global foram de 93% e 85% por cento. Apesar desses resultados serem encorajadores, o desenho do estudo e em especial a ausência de um grupo comparador limitam de sobremaneira a aplicação destes resultados na prática clínica. Com estas limitações não é possível saber se os resultados apresentados pelos pacientes são de fato relacionados ao tratamento com rituximabe, se seriam melhores ou piores com outro

tratamento ou até mesmo com nenhum tratamento.

Um segundo estudo fez uma avaliação também retrospectiva de 70 pacientes tratados de 1995 a 2004 em uma única instituição (7). Dentre os 43 pacientes que apresentavam indicação para tratamento sistêmico, 26 pacientes foram tratados apenas com rituximabe, 11 pacientes somente com quimioterapia e 6 pacientes com a combinação rituximabe mais quimioterapia. A taxa de resposta foi de 88% no grupo rituximabe, 55% no grupo quimioterapia e 83% no grupo da terapia combinada. Após 3 anos, a taxa de sobrevida global foi de 95%, 55% e 100%, respectivamente (P=0,047). Em uma análise univariada, os únicos fatores associados com sobrevida mais longa foram idade menor que 60 anos (P=0,01) e uso de rituximabe com ou sem quimioterapia (p=0,047). Um estudo semelhante a este avaliou 43 pacientes submetidos a tratamento sistêmico com rituximabe em dois centros, de 1982 a 2011. Todos os pacientes apresentaram alguma resposta, sendo que 34 (79%) resposta completa. Em comparação, de um grupo de 10 pacientes que receberam quimioterapia sem rituximabe 3 (30%) apresentaram resposta completa (p=0,005) (8). Em outra análise retrospectiva, pacientes sintomáticos foram tratados com agente único rituximabe (58 pacientes) ou esplenectomia (27 pacientes) (9). A taxa de resposta ao rituximabe após o tratamento de indução foi de 95% (45% de resposta completa 45%, 26% de resposta completa não confirmada e 24% de resposta parcial). Dentre os pacientes esplenectomizados, 85% responderam e dois foram tratados com rituximabe como consolidação após esplenectomia e alcançaram um resposta completa. As taxas de sobrevida global e livre de progressão em cinco anos para pacientes tratados com rituximabe e esplenectomizados não foram diferentes 92% vs. 77% (P=0,09) e 73% vs. 58% (P=0,06), respectivamente. Apesar de novamente termos nestes estudos resultados encorajadores, devemos notar que são todos estudos de séries de casos e retrospectivos. Nenhum deles é de fato um ensaio clínico, não há randomização e cegamento. Dessa forma, constituem-se em evidência fraca que deve ser confirmada em estudos com desenho adequado (ensaio clínico randomizado).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver item anterior.

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

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** Rituximabe

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A evidência que aponta para um benefício do rituximabe em pacientes com linfoma da zona marginal esplênico é oriunda de estudos metodologicamente limitados de acordo com os pressupostos da medicina baseada em evidência. São estudos observacionais e retrospectivos, nos quais não há como afirmar que a associação de rituximabe com melhores desfechos seja somente em função dessa terapia. Além disso, não há evidência adequada de o uso deste medicamento seja custo efetivo nesta condição clínica.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:** 1. [Santos TSD, Tavares RS, Farias DLC de. Splenic marginal](#)

[zone lymphoma: a literature review of diagnostic and therapeutic challenges. Rev Bras Hematol Hemoter. 2017 Apr;39\(2\):146–54.](#)

2. [Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2013 Apr;24\(4\):857–77.](#)

3. [Mulligan SP, Matutes E, Dearden C, Catovsky D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: natural history and response to therapy in 50 cases. Br J Haematol. 1991 Jun;78\(2\):206–9.](#)

4. [Juárez-Salcedo LM, Conde-Royo D, Quiroz-Cervantes K, Dalia S. Use of anti-CD20 therapy in follicular and marginal zone lymphoma: a review of the literature. Drugs Context \[Internet\]. 2020 May 6;9. Available from: <http://dx.doi.org/10.7573/dic.2019-9-3>](#)

5. [Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulou MN, Vassilakopoulos TP, Kyrtsonis M-C, Korkolopoulou P, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. Hematol Oncol. 2007 Sep;25\(3\):127–31.](#)

6. [Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S, Tsirkinidis P, Kontopidou FN, Moschogiannis M, et al. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. Blood. 2018 Aug 9;132\(6\):666–70.](#)

7. [Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone \[Internet\]. Vol. 107, Cancer. 2006. p. 125–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21931>](#)

8. [Else M, Marín-Niebla A, de la Cruz F, Batty P, Ríos E, Dearden CE, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma \[Internet\]. Vol. 159, British Journal of Haematology. 2012. p. 322–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12036>](#)

9. [Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Kontopidou FN, Yiakoumis X, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. Oncologist. 2013 Jan 23;18\(2\):190–7.](#)

**NatJus Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta atestado médico relatando ser portadora de Linfoma Marginal, com diagnóstico realizado em março de 2020. Como manifestações da doença, apresenta esplenomegalia (aumento do baço), emagrecimento, sudorese noturna e envolvimento da medula óssea, com anemia e linfocitose. Em contato com o médico prescritor, fomos informados que a paciente encontra-se em estágio clínico IVb (acometimento de linfonodos mediastinais, axilares e pericardiofrênicos, esplenomegalia e invasão medular). A paciente não realizou nenhum tratamento prévio para esta neoplasia. Diante deste quadro, é solicitado o tratamento com monoterapia com rituximabe, com o seguinte objetivo: “confere ganho de sobrevida e se mostra custo-efetivo frente a esquemas apenas com quimioterápicos”. O esquema terapêutico prescrito inclui uma terapia inicial de indução (1 ciclo), seguida de terapia de manutenção de 2/2 meses.

O linfoma da zona marginal (LZM) é um grupo de linfomas indolentes (de crescimento lento) de células B. É um subtipo incomum de linfoma não-Hodgkin (LNH), responsável por aproximadamente 8% de todos os casos de LNH. A idade média no diagnóstico é de 60 anos, sendo mais comum em mulheres. Pode ser dividido em LZM extranodal ou o tecido linfóide associado à mucosa (MALT), LZM extranodal ou o tecido linfóide associado à mucosa (MALT)

e LZM esplênico. Pelas características clínicas apresentadas no processo, a paciente parece apresentar uma LZM esplênico.

A maioria dos casos de LMZ esplênico tem um curso indolente com sobrevida global mediana de cerca de dez anos. Mesmo os pacientes com doença mais agressiva (cerca de 30%), a sobrevida global mediana é de cerca de quatro anos (1). Em função disso, nem todos os pacientes requerem tratamento imediato e pacientes assintomáticos que não apresentam esplenomegalia, anemia, trombocitopenia ou leucopenia podem ser mantidos apenas com acompanhamento clínico regular (2, 3).

Naqueles pacientes com doença sintomática, a indicação do tratamento será feita de acordo com a presença ou não de positividade para hepatite C (HCV), extensão da doença e resposta a tratamento prévios variando de tratamento cirúrgico (esplenectomia), antiviral (naqueles com positividade para HCV) e sistêmico. No caso da paciente, infere-se que a mesma não apresenta HCV e, em função do estadiamento avançado, foi indicada terapia sistêmica. Esta pode ser feita com quimioterapia citotóxica ou agentes novos, como o rituximabe. Não há estudos randomizados comparando essas abordagens e existem poucos estudos prospectivos em pacientes com LZM esplênico. Os dados referentes ao tratamento vêm em grande parte de séries retrospectivas e da extrapolação da experiência em outros linfomas indolentes de células B.