

Nota Técnica 66174

Data de conclusão: 24/02/2022 19:31:42

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Lourenço do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 66174

CID: C85.1 - Linfoma de células B, não especificado

Diagnóstico: Linfoma de células B, não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

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 12 frascos. Aplicar 945 mg, endovenoso, no dia 1 do ciclo, durante 6 ciclos de 28 dias cada.

Bendamustina 24 frascos. Aplicar 170 mg, no dia 1 e no dia 2 de cada ciclo, durante 6 ciclos de 28 dias cada.

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? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: outros esquemas de quimioterapia estão disponíveis no SUS, bem como o tratamento de suporte

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

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 indicado para o tratamento de doenças como o linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica e artrite reumatoide (6). Trata-se de um anticorpo monoclonal geneticamente modificado para reconhecer o antígeno CD20, presente nas células B, cuja proliferação encontra-se alterada em determinadas patologias, incluindo LNH. A ligação do rituximabe ao antígeno CD20 dos linfócitos B desencadeia a morte das células B. Em paralelo, a bendamustina é um fármaco da classe dos agentes alquilantes, com estrutura química semelhante aos agentes análogos da purina, usado sozinho e em combinação com outros agentes antineoplásicos no tratamento de leucemia linfocítica crônica e formas refratárias de linfoma não-Hodgkin (7). Registrado no Brasil desde 2016, foi primeiramente utilizado em pacientes com mieloma múltiplo e, mais tarde, introduzido para o tratamento de linfoma Hodgkin e de linfomas não-Hodgkin indolentes. Em 25 de agosto de 2021, buscou-se (gastric lymphoma) AND (rituximab) na base de dados PubMed. Não foram encontrados estudos acerca da utilização de rituximabe e bendamustina como tratamento quimioterápico de linfoma de zona marginal do tipo MALT gástrico.

Mesmo para o subtipo de LZM estão disponíveis poucos estudos, pois a condição clínica é rara. Estudo observacional incluindo 65 pacientes com diferentes subtipos de LZM (28 extranodal, 23 esplênico, 14 nodal) encontrou taxa de resposta geral de 89,2%, sobrevida livre de doença estimada de 89,2% em 61,1 meses, e sobrevida livre de progressão estimada em 6 anos de 71,8% para tratamento de primeira linha com rituximabe e bendamustina (8). Estudo para LMZ esplênico (9) incluindo 56 pacientes encontrou taxa de resposta geral de 91% e taxa de resposta completa de 73%. A duração da resposta, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em 3 anos foram de 93% (IC95% 81 a 98%), 90% (IC95% 77 a 96%) e 96% (IC95% 84 a 98%), respectivamente. Ainda, estudo específico de LMZ extranodal incluindo 118 pacientes com um acompanhamento médio de 2,85 (intervalo de 0,08 a 9,45) anos estimou a sobrevida livre de progressão em 5 anos em 72,3% (IC95% 59,3 a 81,8%) e a sobrevida global em 85,6% (IC 95% 75,0 a 92,0%) (10).

Esses pacientes são frequentemente agrupados dentro do grupo de “linfomas indolentes”, e para esse grupo como um todo está disponível revisão sistemática seguida de metanálise de ensaios clínicos randomizados, publicada em 2019 (11). Para a análise de sobrevida global, foram considerados nove ensaios clínicos randomizados, comparando regimes contendo bendamustina com outros regimes baseados em quimioterapias diversas [fludarabina, CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona), CHOP (CVP+doxorubicina), ou clorambucil]. Regimes com bendamustina aumentaram a sobrevida global, apresentando hazard ratio (HR) de 0,79 (IC95% de 0,65 a 0,95). Análises de subgrupo, seja por tipo de tratamento comparador ou por tipo de neoplasia, também foram favoráveis ao braço com bendamustina. Seis estudos puderam ser incluídos na análise de sobrevida livre de progressão da doença e, embora com alta heterogeneidade ($i^2=91\%$), a análise também favoreceu o uso do fármaco (HR de 0,65; IC95% 0,42 a 0,99).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Embora existam poucas evidências sobre o uso de rituximabe e bendamustina na condição clínica específica da paciente, essa situação é esperada por tratar-se de doença rara, e as evidências disponíveis apontam para maior taxa de resposta e maior taxa de sobrevida livre de doença com uso do esquema proposto. Ainda, agências internacionais recomendaram a bendamustina e o rituximabe como tecnologias provavelmente custo-efetivas, e o rituximabe já está incorporado ao SUS para tratamento de outras neoplasias do sistema linfático.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

- [1. Arnold S, Freedman, Jonathan W, Friedberg, Jon C, Aster. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma - UpToDate. In Post TW \(Ed\), UpToDate, Waltham, MA.; Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma>](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma)
- [2. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 1o de janeiro de 2020;31\(1\):17–29.](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.010)
- [3. Nakamura S, Matsumoto T. Treatment strategy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Gastroenterol Clin. 2015;44\(3\):649–60.](https://doi.org/10.1053/gast.2015.04.010)
- [4. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. The Lancet. 1991;338\(8776\):1175–6.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(91)90000-0)
- [5. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. Gut. 2012;61\(4\):507–13.](https://doi.org/10.1053/gut.2012.250713)
- [6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1a e 2a linha. \[Internet\]. 2013. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RT_X_linfomafolicular_81-FINAL.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RT_X_linfomafolicular_81-FINAL.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RT_X_linfomafolicular_81-FINAL.pdf)
- [7. Vidal L, Gurion R, Shargian L, Dreyling M, Gafter-Gvili A. Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoproliferative malignancies including chronic lymphocytic leukaemia—an updated meta-analysis. Br J Haematol. 2019;186\(2\):234–42.](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1344-2)
- [8. Morigi A, Argnani L, Lolli G, Broccoli A, Pellegrini C, Nanni L, et al. Bendamustine-rituximab regimen in untreated indolent marginal zone lymphoma: experience on 65 patients. Hematol Oncol. outubro de 2020;38\(4\):487–92.](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.010)
- [9. Iannitto E, Bellei M, Amorim S, Ferreri AJM, Marcheselli L, Cesaretti M, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.010)

[BRISMA/IELSG36 study. Br J Haematol. dezembro de 2018;183\(5\):755–65.](#)

[10. Alderuccio JP, Beaven AW, Shouse G, Epperla N, Stefanovic A, Torka P, et al. Frontline Bendamustine and Rituximab in Extranodal Marginal Zone Lymphoma: An International Analysis. Blood. 5 de novembro de 2020;136\(Supplement 1\):2–3.](#)

[11. Vidal L, Gurion R, Shargian L, Dreyling M, Gafter-Gvili A. Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoproliferative malignancies including chronic lymphocytic leukaemia - an updated meta-analysis. Br J Haematol. julho de 2019;186\(2\):234–42.](#)

[12. Pan Canadian Oncology Drug Review. Treanda for indolent Non-Hodgkin Lymphoma \[Internet\]. 2012. Disponível em: <https://www.cadth.ca/treanda-indolent-non-hodgkin-lymphoma>](#)

[13. CADTH. Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. :20.](#)

[14. Recommendations | Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management | Guidance | NICE \[Internet\]. NICE: \[citado 6 de junho de 2021\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG52/chapter/Recommendations#management-of-diffuse-large-bcell-lymphoma>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO8, Página 1), a parte autora, com 56 anos de idade, possui diagnóstico de linfoma de zona marginal do tipo MALT gástrico desde 2019. Após o diagnóstico, iniciou tratamento quimioterápico com o protocolo CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona). Em maio de 2021, constatou-se nova lesão gástrica, compatível com recidiva do linfoma de zona marginal do tipo MALT gástrico. Pleiteia, então, tratamento quimioterápico de segunda linha com a combinação de rituximabe e bendamustina.

Os linfomas não Hodgkin (LNH) compreendem um grupo diverso de malignidades hematológicas que são derivadas de progenitores de células B, progenitores de células T, células B maduras, células T maduras ou (raramente) células natural killer (1). O LNH é visto em pacientes de todas as idades, raças e nível socioeconômico. O diagnóstico e a classificação do LNH requerem uma amostra de biópsia adequada e uma revisão patológica especializada porque as manifestações clínicas, o prognóstico e o manejo dos linfomas variam amplamente de acordo com o tipo de linfoma.

O linfoma da zona marginal (LZM) é um linfoma indolente de células B, sendo um subtipo incomum de linfoma não-Hodgkin (LNH) - representando aproximadamente 5 a 15% dos casos (2). De acordo com o último guideline da Sociedade Europeia de Oncologia (2) (European Society for Medical Oncology - ESMO), publicado em 2020, eles são classificados em: extranodal, de tecido linfóide associado à mucosa (também chamado de linfoma MALT); esplênico, com ou sem linfócitos vilosos; ou nodal, com ou sem células B monocitóides. Estas são três entidades clínicas distintas, com critérios diagnósticos específicos, diferentes características genéticas, e distinto comportamento clínico e implicações terapêuticas.

O linfoma de zona marginal MALT é um tumor indolente que ocorre em múltiplos órgãos (3). Entre eles, o mais frequente é o estômago. Em 1991, foi primeiramente descrita associação entre a bactéria *Helicobacter pylori* e o linfoma MALT (4). De fato, a infecção bacteriana é observada em cerca de 90% dos pacientes com linfoma MALT gástrico. Dentre eles, entre 60% e 80% respondem à terapia de erradicação de *H. pylori*, sugerindo que o crescimento tumoral é impulsionado pela presença da bactéria.

O tratamento depende da classificação do linfoma, dos sintomas apresentados, de condições associadas (particularmente infecção por vírus da hepatite C), e da tolerabilidade ou preferência dos pacientes. Em pacientes que requerem tratamento sistêmico, quimioterapia, imunoterapia ou quimio-imunoterapia combinada são opções terapêuticas. Normalmente, o tratamento sistêmico é preferido em pacientes com doença sistêmica sintomática, que apresentem contra-indicações para radioterapia, falha após antibióticos ou após terapia local (radioterapia ou cirurgia), e também naqueles com transformação histológica (2).

Especificamente no tratamento de linfoma MALT, destaca-se a terapia antibacteriana para erradicação da bactéria *H. pylori* 5. A remissão ocorre em 78% dos casos. Estudo japonês, que acompanhou 420 pacientes ao longo de 14,6 anos, verificou 9% de recidiva da doença (5). Dentre eles, a maioria foi exposta ao tratamento de segunda linha com radioterapia, quimioterapia, ressecção cirúrgica, quimioradioterapia, tratamento antibacteriano, rituximabe em monoterapia ou ressecção endoscópica. O tratamento de segunda é, portanto, controverso (3).