

# Nota Técnica 81031

Data de conclusão: 17/06/2022 18:15:20

## Paciente

---

**Idade:** 59 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Santa Maria/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

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

## Tecnologia 81031

---

**CID:** C85 - Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado

**Diagnóstico:** Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico, laudo de exame anatomopatológico e imunohistoquímico, laudos de exames de imagem.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** RITUXIMABE

**Via de administração:** IV

**Posologia:** rituximabe 100 mg 10m mg/ml 18 frascos. Aplicar 250 mg por ciclo. Total de 6 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?** Não

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** quimioterapias citotóxicas (como o esquema CVP - ciclofosfamida, vincristina, prednisona).

**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 um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga a receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua especificamente sobre o antígeno transmembrana CD20, que é expresso desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros e está presente em mais de 95% de todas as células B dos LNH. Por essa característica, o rituximabe inicia reações imunológicas que levarão à destruição das células B (4).

O estudo juntado ao processo pela parte autora é uma análise retrospectiva de 9 pacientes com linfoma MALT avançado que receberam rituximabe em monoterapia (5). Dos nove pacientes estudados, dois apresentaram remissão completa por 6 e 14 meses, enquanto que os demais pacientes mantiveram doença estável entre 8 e 18 meses. Este estudo tem significado muito limitado para o processo em questão, uma vez que trata-se de estudo retrospectivo, observacional, com pequeno número de pacientes e com esquema terapêutico (rituximabe em monoterapia) diferente daquele pleiteado (adição do rituximabe ao protocolo CVP).

Um estudo de fase II avaliou cenário clínico mais similar ao da parte autora. Neste estudo multicêntrico foi avaliada a eficácia e segurança da terapia combinada de rituximabe mais CVP (R-CVP) para pacientes com linfoma de zona marginal (MZL) em estágio III ou IV não tratado previamente (6). Aqui a diferença é o estadiamento da doença (II no caso em tela), mas temos a comparação da adição do rituximabe ao esquema CVP. Foram incluídos 40 pacientes que receberam um total de 287 ciclos de quimioterapia R-CVP. A taxa de resposta geral foi de 88% (IC95% 77 a 98%) com 24 respostas completas (60%). A duração média da resposta foi de 28,3 meses. Após um acompanhamento médio de 38,2 meses, a sobrevida livre de progressão estimada em 3 anos e a sobrevida global foram de 59% e 95%, respectivamente. Apesar desses resultados serem encorajadores, o desenho do estudo e em especial a ausência de um grupo comparador limitam sobremaneira a aplicação destes resultados na prática clínica. Cabe lembrar que a análise de sobrevida em estudos de linfomas indolentes é mais difícil, considerando que pela própria natureza da doença as taxas de mortalidade são muito baixas. Sendo assim, para a comprovação de benefício em sobrevida geral, pacientes portadores de linfomas indolentes têm que ser acompanhados por muitos anos. Considerando todas essas limitações, não é possível avaliar com clareza se a adição do rituximabe ao esquema CVP nesse contexto tem realmente algum benefício. Cabe ressaltar que os pacientes incluídos neste estudo tinham estadiamento de doença mais avançado do que o da parte autora.

Um segundo estudo que avaliou de fato a adição do rituximabe à quimioterapia em pacientes com linfoma MALT foi o estudo IELSG-19 (7). Trata-se de um ensaio clínico em que foi comparado o uso de clorambucil em monoterapia vs. clorambucil associado a rituximabe. Foram incluídos pacientes que não responderam ou não eram elegíveis para terapias locais. Após um acompanhamento médio de 62 meses, a sobrevida livre de eventos em 5 anos foi significativamente maior para os pacientes tratados no braço com rituximabe (68% vs. 50%;  $P=0,002$ ). As taxas de resposta ao tratamento foram semelhantes (90% vs. 87%), porém o grupo que usou rituximabe teve uma taxa maior de remissão completa (78% v 65%;  $P=0,025$ ). A sobrevida global em cinco anos foi de 89% em ambos os braços. Ambos os tratamentos

foram bem tolerados sem toxicidades inesperadas. Colocando estes dados sob a luz do caso em tela, vemos que neste estudo o esquema de quimioterapia foi diferente daquele prescrito para a paciente. E assim como o estudo citado anteriormente, não houve benefício em sobrevida global.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

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

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** As evidências científicas que apontam para o benefício da utilização do rituximabe, associado a quimioterapia ou em monoterapia em pacientes com linfoma de zona marginal ainda são limitadas na literatura médica. Especificamente para o caso da parte autora, portadora de um linfoma MALT ocular, os estudos publicados até o momento incluíram poucos pacientes, também por ser esta uma apresentação mais rara da doença, e não avaliaram o esquema terapêutico proposto.

Além disso, o único ensaio clínico mais robusto disponível incluiu pacientes com doença mais avançada do que a paciente em tela e a ausência de um grupo comparador não permite afirmar com certeza que a adição do rituximabe ao esquema terapêutico disponível no SUS trará benefício clínico real para a paciente.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:** 1 - Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90.

2 - Freedman AS, Friedberg JW, Ng AK. Treatment of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *UpToDate* 2020, Topic 4710, Version 58.0.

3 - Sindel A, Al-Juhaishi T, Yazbeck V. Marginal Zone Lymphoma: State-of-the-Art Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Dec 5;20(12):90.

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*. 2020 May 6;9:2019-9-3.

5 - Raderer M, Jäger G, Brugger S, Püspök A, Fiebigger W, Drach J, Wotherspoon A, Chott A. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology*. 2003;65(4):306-10.

6 - Kang HJ, Kim WS, Kim SJ, Lee JJ, Yang DH, Kim JS, Lee SR, Lee GW, Kim HJ, Kim HY, Oh SY, Kim HC, Eom HS, Chung J, Park J, Suh C, Ryoo BY. Phase II trial of rituximab plus

CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Ann Hematol.* 2012 Apr;91(4):543-51.

7 - Zucca E, Conconi A, Laszlo D, López-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, Sebban C, Jardin F, Vitolo U, Morschhauser F, Pileri SA, Copie-Bergman C, Campo E, Jack A, Floriani I, Johnson P, Martelli M, Cavalli F, Martinelli G, Thieblemont C. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 10;31(5):565-72.

8 - Monga N, Garside J, Gurung B, Quigley J, O'Donovan P, Tappich C, Nastoupil L, Thieblemont C, Loefgren C. Cost-Effectiveness Analyses, Costs and Resource Use, and Health-Related Quality of Life in Patients with Follicular or Marginal Zone Lymphoma: Systematic Reviews. *Pharmacoecon Open.* 2020 Dec;4(4):575-591.

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

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudos médicos que informam ser portadora de linfoma primário associado a mucosa diagnosticado em novembro de 2020, por proptose ocular esquerda (protusão para diante do olho devido a um aumento no volume do tecido atrás dele). O estadiamento da doença ainda revelou a presença de linfonomegalias cervicais, configurando doença localmente avançada (estágio II). A paciente será tratada em dezembro de 2020 com esquema de quimioterapia CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona). É pleiteado a adição do rituximabe a este esquema terapêutico de primeira linha, com objetivo de melhora de sobrevida e aumento da resposta ao tratamento. A paciente apresenta como comorbidades diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e arterite temporal.

O subtipo de linfoma não Hodgkin de zona marginal representa um grupo de linfomas não Hodgkin que foram historicamente classificados juntos porque parecem surgir de células B da zona marginal do centro pós-germinativo linfonodal. É um grupo de linfomas indolentes (de crescimento lento) de células B e um subtipo relativamente incomum, responsável por cerca de 8% dos casos de linfoma não-Hodgkin. A idade média no diagnóstico é de 60 anos, sendo mais comum em mulheres. Vários subtipos de linfoma de zona marginal são reconhecidos na classificação de neoplasias linfóides da Organização Mundial de Saúde (OMS): linfoma extranodal de zona marginal de tecido linfóide associado à mucosa (linfoma MALT), linfoma da zona marginal nodal, linfoma da zona marginal esplênica (1). Pelas características clínicas apresentadas no processo, a paciente parece apresentar um linfoma MALT ocular.

O linfoma MALT pode envolver vários tecidos epiteliais, incluindo estômago, glândula salivar, pulmão, intestino delgado, tireoide, anexos oculares, pele entre outros. Embora tenha uma tendência a permanecer localizado no tecido de origem por longos períodos de tempo, é uma neoplasia clonal de células B que frequentemente recorre localmente e tem potencial para disseminação sistêmica e transformação em um linfoma de células B mais agressivo (2).

O tratamento de pacientes com linfoma MALT estágio II (como a parte autora) pode envolver procedimentos cirúrgicos, radioterapia e quimioterapia. A radioterapia no local envolvido é a principal opção de tratamento para pacientes com envolvimento de um único local extralinfático ou um linfonodo que se estende em um órgão ou tecido extralinfático contíguo. A cirurgia é normalmente usada apenas para fins diagnósticos, mas pode desempenhar um papel no tratamento de tumores em áreas que não podem ser tratadas com radioterapia (2). A

quimioterapia sistêmica pode ser feita com fármacos citotóxicos ou anticorpos monoclonais, como o rituximabe (3).