



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Carlos José Cordeiro

PROCESSO Nº.: 50040958120208130702

SECRETARIA: 2ª VARA CÍVEL

COMARCA: Uberlândia

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: L. C. A.

IDADE: 88 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Gemzar" (Cloridrato de Gencitabina);
"Eloxatin" (oxapliplatina)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: C83.3

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à opção terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 51.372

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0002016

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Tendo em vista que a negativa da operadora de plano de saúde que figura como ré, no tocante ao fornecimento à paciente dos medicamentos objeto do presente estudo, é fundado na ausência de previsão específica no rol das coberturas obrigatórias estabelecido pela Agência Nacional de Saúde Suplementar, é possível afirmar que os fármacos em questão são indicados para o tratamento da patologia que a acomete? Há alternativa terapêutica disponível cujo fornecimento conste do rol da ANS?

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Conforme relatório médico datado de trata-se de LCA, **88 anos, com grande massa abdominal ao diagnóstico**. Realizou quimioterapia **R-CHOP**, último ciclo **27/12/2018**, com **resposta completa** ao tratamento.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Recaída 1 ano após, apresentando a tomografia de abdome de jan/2020 grande massa tumoral retroperitoneal comprimindo o ureter, sem plano de clivagem, levando a hidronefrose acentuada, hipertensão de difícil controle e dor lombar importante, com necessidade de internação para analgesia. Por ser idosa frágil, sem condições de receber quimioterapia de alta intensidade e transplante de medula óssea, necessita de tratamento de segunda linha de intensidade baixa a intermediária, com esquema R-GEMOX em 6 ciclos a cada 21 dias na ausência de outro tratamento disponível para evitar progressão da doença .

O linfoma não Hodgkin (LNH) é uma forma de câncer do sangue, que surge no sistema linfático, que é parte tanto do sistema circulatório, como do sistema imune. O sistema linfático coleta e redireciona para o sistema circulatório a linfa, e produz, armazena e distribui as células de defesa, chamadas linfócitos. Também fazem parte desse sistema os gânglios linfáticos, também chamados de nódulos linfáticos ou linfonodos, e órgãos como timo, baço e amígdalas, todas as estruturas envolvidas na produção de linfócitos, o que inclui a medula óssea e o tecido linfático associado ao sistema digestivo, que na doença são acometidos, determinando aumento dos gânglios e sintomas generalizados.

Os LNH são divididos em 3 tipos, de acordo com o tipo de célula que atingem: linfomas de células B (linfócitos B), linfomas de células T (linfócitos T) e linfomas de células NK (células natural killer ou exterminadoras naturais). O LNH pode ser classificado em 4 estágios (I – IV) de acordo com o número de sítios envolvidos e a presença da doença acima ou abaixo do diafragma. Os de células B são os mais comuns, respondendo por 85% dos casos de LNH. Eles também podem ser classificados pela rapidez com que se disseminam em linfomas de baixo grau, grau intermediário e alto grau. O linfoma difuso de grandes



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

células B (LDGCB), faz parte do grupo dos LNH de grau intermediário, sendo o mais comum entre os LNH agressivos.

O LDGCB é um linfoma de células B caracterizado pela proliferação maligna de linfócitos encontrados em vários estágios durante o processo de maturação celular normal, formando um tumor de malignidade moderada a severa e com significativa heterogeneidade. Pode atingir pessoas de qualquer idade, mas é mais frequente em pessoas de mais idade. É encontrado em locais extranodais nos estágios I ou II em 40% dos casos e 50% em estágio III ou IV.

Geralmente começa como uma massa de crescimento rápido em órgãos como intestinos, ossos, cérebro, medula ou em um gânglio linfático. Na avaliação inicial do paciente com LDGCB é importante realizar a história clínica e exame físico com o objetivo de avaliar a velocidade de crescimento linfonodal, locais acometidos, mudança do comportamento de linfonodomegalias preexistentes, avaliação de comorbidades, pesquisa de sintomas relacionados ao crescimento rápido dos linfonodos, os quais são frequentemente cervicais e abdominais. Comumente o paciente apresenta aumento indolor dos gânglios; fadiga; aumento de volume abdominal e torácico; esplenomegalia; síndrome da veia cava superior, com edema nos membros superiores, tórax, dificuldade de respiração e sintomas B (febre, perda de peso e sudorese noturna). Dentre os exames deve-se preferir a biópsia excisional do local suspeito. A imunohistoquímica deve ser realizado em todos os casos de LNH, associado a pesquisa por FISH (ibridação in situ por Fluorescência) para MYC, BCL2 e BCL6 em todos os linfomas DGCB com perfil de centro germinativo, clinicamente agressivos, histologia intermediária entre Burkitt e DGCB e/ou duplo expressões para C-MYC, BCL2 ou BCL6. O PET/TC é o exame de imagem



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

de escolha para os linfomas agressivos, assim no DGCB PET-sensível, a biópsia de medula óssea pode ser suprimido.

O prognóstico dos pacientes com LDGCB é baseado no Índice de Prognóstico Internacional (IPI) e Índice Internacional de Prognóstico Reviado (RIPI) criado na era pré-rituximabe, divide os LDGCB em grupos de baixo, intermediário baixo, intermediário alto e alto risco com diferentes taxas de resposta completa (RC), sobrevida livre de doença/recaída (SLP/SLR) e sobrevida global (SG). Os pacientes são estratificamos com base nos seguintes fatores: (1) idade superior a 60 anos; (2) desidrogenase láctica (DHL) sérica acima do valor de referência; (3) escala de performance clínica – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – igual ou superior a 2; (4) estágios III ou IV no sistema Ann Arbor; e (5) mais de uma área extralinfonodal (dois ou mais sítios extranodais da doença). Na ausência de tratamento adequado, o óbito ocorre num período de poucas semanas a dois anos. O IPI também foi validado em estudo na era pós-rituximabe.

Grupos de risco	Pontos	RC	SLR 5 anos	SG 5 anos
Baixo risco	0-1	87%	70%	73%
Risco intermediário baixo	2	67%	50%	51%
Risco intermediário alto	3	55%	49%	43%
Alto risco	4-5	44%	40%	26%

Fonte: International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993.¹⁹ IPI: Índice Internacional de Prognóstico; RC: resposta completa; SLR: sobrevida livre de recaída; SG: sobrevida global. Soma-se um ponto para cada um dos seguintes parâmetros: idade > 60 anos, estágio clínico III/IV, *performance status* ≥ 2, desidrogenase láctica sérica elevada ou > 1 sítio extranodal acometido.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Grupos de risco	Pontos	SLP 4 anos	SG 4 anos
Muito bom	0	94%	94%
Bom	1-2	80%	79%
Ruim	3-5	53%	55%

Fonte: Sehn *et al.*, 2007.²¹ RIPI: Índice Internacional de Prognóstico Revisado; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global. Soma-se um ponto para cada um dos seguintes parâmetros: idade > 60 anos, estágio clínico III/IV, *performance status* ≥ 2, desidrogenase láctica sérica elevada ou > 1 sítio extranodal acometido.

Prognóstico em LDGCB em relação ao RIPI

O **tratamento depende de** vários fatores como **estágio da doença, sintomas e o estado de saúde geral do paciente**, além de sua idade, sendo importante estabelecer o IPI/IRPI. A quimioterapia (QT) é o tratamento-padrão, **primeira linha de tratamento da doença**. Nos **estágios iniciais**, com a quimioterapia é possível a cura em cerca de 50% dos pacientes e 75% dos casos deixam de apresentar sintomas após a terapia inicial. Pode envolver a imunoterapia, as chamadas **terapias-alvo**, que bloqueiam os mecanismos de reprodução e disseminação das células. A **radioterapia (RXT)** também pode ser **utilizada, tanto nos estágios iniciais como para alívio de sintomas**, como dor, sendo raramente o único tratamento. O **transplante de células-tronco** também chamado transplante de medula **é também uma opção**.

O **tratamento do LDGCB, de maneira geral, pode ser dividido em tratamento do estágio localizado e do estágio avançado**. Neste último, uma segunda subdivisão ocorre conforme a idade do paciente (60 anos ou menos *versus* mais de 60 anos). **Embora haja outros esquemas de QT de 1ª linha, o uso do esquema ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, Oncovin® (vincristina) e prednisona (CHOP) deve ser considerado o de escolha. A incorporação do anticorpo monoclonal anti-CD20, rituximabe (R) melhorou em cerca de 20% os resultados do tratamento sendo associado também ao tratamento de primeira linha. Assim nos estágios I e II doença localizada; I e II de linfomas agressivos e III e IV devem ser**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

tratados com R-CHOP (3 a 8 ciclos) seguidos de RXT, como esquema padrão. A maioria dos médicos prescreve 6 ciclos de R-CHOP como tratamento de primeira linha nos estágios III e IV, mas nos com risco aumentado de recidiva no cérebro e na medula espinhal podem ser tratados com QT intratecal ou com doses elevadas de metotrexato venoso. O **tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da QT. A QT de segunda linha está indicada na 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, utilizando-se vários regimes diferentes podem ser tentados e podem (ou não) incluir o R, como por exemplo: dexametasona, cisplatina e citarabina (DHAP), etoposide, metilprednisolona citarabina, cisplatina, filgrastima (ESHAP), Ifosfamida, carboplatina, etoposide (ICE), MINE, EPOCH, com objetivo de identificar casos de doença sensível à QT e que possam se beneficiar de transplante autólogo de células tronco hematopoética (TCTH). O número total de ciclos dependerá da resposta clínica obtida, tolerância do paciente e tratamento subsequentemente indicado. Se o linfoma reduzir com este tratamento, pode ser seguido por um TCTH, se possível, pois é a melhor chance de cura. Entretanto, TCTH não são eficazes, a menos que o linfoma responda à quimioterapia. A indicação de TCTH se faz para doentes com recidiva sensível à QT de segunda linha, medicamente aptos para o procedimento. Infelizmente, nem todos os pacientes são saudáveis o suficiente para um TCTH. O tratamento da doença recidivada ou refratária, terceira linha de QT, em pacientes não candidatos ao TCTH tem intenção paliativa, não curativa. Utiliza de esquema terapêutico não usado anteriormente na segunda linha. Está recomendada na ausência de resposta, progressão clínica ou recidiva**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

após a QT de 2a linha em doente com capacidade funcional classificada como **Zubrod 0, 1 ou 2**. O esquema de resgate utilizando: gencitabina e oxaliplatina (**R-GEMOX**), radioterapia paliativa ou R-TPEPC ou R-Bendamustina **apresentam baixa evidência para seu uso, e as seguintes taxas de resposta foram observadas: R-GEMOX: RC de 44% SLP em quatro anos de 13% e SG em quatro anos de 14%; R-TPEPC: RC de 36%, SLP mediana de cinco meses e SG mediana de 14 meses; R-Bendamustina: RC de 15%, SLP mediana de quatro meses e SG mediana: não reportada. O R-GEMOX tem sido usado no LNH positivo para CD20 recidivante / refratário em pacientes inelegíveis, idosos principalmente para quimioterapia de alta dose e TCTH, principalmente pacientes idosos, ou que tiveram recidiva de um esquema de QT anterior. No idoso, o manejo do LDGCB ainda apresenta desafios secundários à biologia da doença agressiva; vulnerabilidade geriátrica; seleção de tratamento com drogas subótimas e toxicidades da QT citotóxica. Embora R-CHOP continue sendo o tratamento de primeira linha padrão nesses pacientes, ainda não há uma droga ideal para uso nestes pacientes. A avaliação geriátrica pode ajudar a avaliar a aptidão dos mesmos para a imunoquimioterapia. Por outro lado, os regimes atenuados podem fornecer um melhor equilíbrio de risco e benefício para pacientes inaptos ou frágeis selecionados. Novas opções de resgate (combinações à base de polatuzumabe (vedotina), tafasitamabe mais lenalidomida) ou terapia de células T de receptor de antígeno quimérico deve ser considerada. Imunoterapias emergentes (anticorpos biespecíficos) e terapias direcionadas fornecem potenciais abordagens sem QT de primeira linha, que precisam ser rigorosamente avaliadas em ensaios clínicos que envolvem pacientes geriátricos.**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Conclusão: trata-se de paciente de **88 anos, com grande massa abdominal ao diagnóstico. Realizou QT R-CHOP, com resposta completa. Recaída 1 ano após, apresentando a tomografia de abdome grande massa tumoral retroperitoneal comprimindo o ureter, sem plano de clivagem, levando a hidronefrose acentuada, hipertensão de difícil controle e dor lombar importante. Necessidade de internação para controle da dor. Idosa frágil sem condições para QT de alta intensidade e TCTH, necessita de tratamento de segunda linha de intensidade baixa a intermediária, com esquema R-GEMOX em 6 ciclos a cada 21 dias.**

O LDGCB é um linfoma de células B caracterizado pela proliferação maligna de linfócitos encontrados em vários estágios durante o processo de maturação celular normal, formando um tumor de malignidade moderada a severa e com significativa heterogeneidade. Pode atingir pessoas de qualquer idade, mas é mais frequente em pessoas de mais idade. É encontrado em locais extranodais nos estágios I ou II em 40% dos casos e 50% em estágio III ou IV.

Seu prognóstico é baseado no IPI e RIPI que divide os LDGCB em grupos de baixo, intermediário baixo, intermediário alto e alto risco com diferentes taxas de RC, SLP/SLR e SG. O tratamento depende de vários fatores como estágio da doença, sintomas e o estado de saúde geral do paciente, além de sua idade, sendo importante estabelecer o IPI/IRPI. A QT é o tratamento-padrão, sendo o esquema R-CHOP a primeira linha de tratamento, nos estágios I e II doença localizada; I e II de linfomas agressivos e III e IV. A QT de segunda linha está indicada na ausência de resposta após aos ciclos de QT ou progressão na vigência da QT de primeira linha, ou à primeira recidiva, utilizando-se vários regimes diferentes que podem (ou não) incluir o R, como DHAP, ESHAP, ICE, MINE, EPOCH, com objetivo de identificar casos de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

doença sensível à QT e que possam se beneficiar de TCTH. Se o linfoma reduzir com este tratamento, pode ser seguido por um TCTH, se possível, pois é a melhor chance de cura. Infelizmente, nem todos os pacientes são saudáveis o suficiente para um TCTH. O tratamento da doença recidivada ou refratária, terceira linha de QT, em pacientes não candidatos ao TCTH tem intenção paliativa, não curativa. Utiliza de esquema terapêutico não usado anteriormente na segunda linha. Está recomendada na ausência de resposta, progressão clínica ou recidiva após a QT de segunda linha em doente com capacidade funcional classificada como Zubrod 0, 1 ou 2. O esquema de resgate utilizando: R-GEMOX radioterapia paliativa ou R-TPEPC ou R-Bendamustina apresentam baixa evidências para o uso, com as seguintes taxas de resposta para o R-GEMOX: RC de 44% SLP em quatro anos de 13% e SG em quatro anos de 14%.

No idoso, o manejo do LDGCB ainda apresenta desafios derivados da biologia da doença agressiva; vulnerabilidade geriátrica; seleção de tratamento com drogas subótimas e toxicidades da QT citotóxica. Embora R-CHOP continue sendo o tratamento de primeira linha padrão nesses pacientes, ainda não existe uma droga ideal nestes casos. A avaliação geriátrica pode ajudar a avaliar a aptidão dos mesmos para a imunoterapia. Por outro lado, os regimes atenuados podem fornecer um melhor equilíbrio de risco e benefício para pacientes inaptos ou frágeis selecionados, porém como a GEMOX com baixo benefício em relação a SLP, SG e RC. Novas opções de resgate (combinações à base de polatuzumabe (vedotina), tafasitamabe mais lenalidomida) ou terapia de células T de receptor de antígeno quimérico deve ser considerada. Imunoterapias emergentes (anticorpos biespecíficos) e terapias direcionadas fornecem potenciais abordagens



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

sem QT de primeira linha, que precisam ser rigorosamente avaliadas em ensaios clínicos que envolvem pacientes geriátricos.

IV - REFERÊNCIAS:

1. Dobbin JA, Chiatonne C Linfoma Difuso de Grandes Células B no Adulto. **In:** Gadelha MIP, Martins SJ Picon PD. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia Ministério da Saúde 2014. 365p. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/19/livro-pcdt-oncologia-2014.pdf>.
2. Shen QD, Zhu HY, Wang L, Fan L, Liang JH, Cao L, Wu W, Xia Y, Li JY, Xu W Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. **Lancet Haematol.** 2018;5(6):e261-e69. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752199/>.
3. Mounier M, Gnaoui TE, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, Delarue R, Sonet A, Beaussart P, Petrella T, Castaigne S, Bologna S, Salles G, Rahmouni A, Gaulard P, Haioun C. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/ relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica.* 2013;98(11):1726-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815173/pdf/0981726.pdf>.
4. Di N, Huntington SF, Olszewski AJ. Challenges and Opportunities in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Older Patients. **Oncologist.** 2021; 26:120–32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7873335/pdf/ONCO-26-120.pdf>.
5. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, may U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trney, wedding U, Fields P, ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. **Ann**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2018;29:544-62. Disponível em: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2935482-1>.

V - DATA:

09/03/2021 NATJUS - TJMG