

Nota Técnica 17451

Data de criação: 10/09/2020 10:10:19

Data de conclusão: 10/09/2020 10:16:54

Paciente

Idade:

44 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Pelotas/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Pelotas

Diagnóstico

Diagnóstico:

Linfoma não-Hodgkin, folicular (nodular).

CID:

C82 - Linfoma não-Hodgkin, folicular (nodular)

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

Exame anatomopatológico de 06/10/2017 indicando proliferação linfóide atípica de padrão folicular; exame histoquímico de 10/10/2017 em que consta diagnóstico Linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, em grau 2, CD20 positivo; exame anatomopatológico de 02/06/2020 de linfonodo supraclavicular direito com doença linfoproliferativa; exame histoquímico de 05/06/2020 evidenciando recidiva de Linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, em grau 3A, CD20 positivo; exame de imagem PET/CT mostrando linfonodomegalias hipermetabólicas cervicais, axilares e retroperitoneais à direita.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

RITUXIMABE + BENDAMUSTINA

Via de administração:

ENDOVENOSA / INTRAVENOSA

Posologia:

- Rituximabe 500 mg 12 frascos. Aplicar 990 mg no D1 de cada ciclo, com intervalo de 28 dias entre os ciclos, por 6 ciclos.
- Bendamustina 100 mg 12 frascos. Aplicar 1 frasco no D1 e no D2 de cada ciclo, com intervalo de 28 dias entre os ciclos, por 6 ciclos.
- Bendamustina 25 mg 24 frascos. Aplicar 38 mg no D1 e no D2 de cada ciclo, com intervalo de 28 dias entre os ciclos, por 6 ciclos.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

06 mês(es)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

RITUXIMABE + BENDAMUSTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular, divulgada em 2014, "Pacientes com LF recidivado, sintomáticos, que não foram anteriormente tratados com rituximabe, podem receber quimioterapia contendo este medicamento". Contudo, "para doentes com LF recidivado após quimioterapia de primeira linha contendo rituximabe, há descrição do uso continuado deste medicamento, no entanto, permanece incerto se o re-tratamento com esquemas contendo rituximabe é mais eficaz ou tem efeitos colaterais aceitáveis se comparado ao uso de esquemas sem este medicamento, pelo que não é indicado nestas Diretrizes". A bendamustina não é citada nas diretrizes. Para o caso em tela recomenda-se "agentes alquilantes com ou sem antraciclina e análogo de nucleosídeos".

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

RITUXIMABE + BENDAMUSTINA

Laboratório:

CELLTRION HEALTHCARE / JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial:

RITUXIMABE - Truxima® / BENDAMUSTINA - Ribomustin®

Apresentação:

RITUXIMABE 10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FR VD TRANS X 10 ML / CLORIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 MG PO LIOF SOL INJ INFUS CT FA VD AMB / 100 MG PO LIOF SOL INJ INFUS CT FA VD AMB

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

3.722,79

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

RITUXIMABE + BENDAMUSTINA

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

RITUXIMABE + BENDAMUSTINA

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. Trata-se de um anticorpo monoclonal geneticamente modificado para reconhecer o antígeno CD20, presente nas células B, cuja proliferação encontra-se alterada no LF. 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. 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.

Ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto, multicêntrico avaliou a combinação rituximabe+bendamustina em pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin recidivante. Como o caso em tela, os pacientes incluídos possuíam boa reserva funcional (ECOG 0-2) e foram previamente manejados com diversos regimes, incluindo rituximabe (13). Os pacientes foram randomizados em dois grupos: rituximabe+bendamustina (n=114) e rituximabe+fludarabina (n=105). A combinação de rituximabe+fludarabina foi escolhida por ser comumente utilizada nesse contexto. Depois de cerca de 96 meses de seguimento, a combinação rituximabe+bendamustina prolongou a sobrevida livre de progressão da doença (34,2 meses vs. 11,7 meses; HR=0,54, IC95% 0,38-0,72; P<0,0001) e a sobrevida global (109,7 meses vs. 49,1 meses; HR=0,64, IC95% 0,45-0,91; P=0,012). Paralelamente, o número de eventos adversos não diferiu entre os grupos de forma que nenhum paciente descontinuou o tratamento. Dentre eles, destacam-se infecções e mielossupressão.

Em 2019, meta-análise, incluindo ensaios clínicos randomizados, comparou regimes contendo bendamustina com alternativas disponíveis para tratamento de doenças linfoproliferativas, entre elas o linfoma não-Hodgkin (14). Foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado englobando pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin recidivante (13). Dessa forma, estudos diversos foram incluídos na análise de sobrevida global, em que se constatou que bendamustina prolonga sobrevida global quando comparado a regimes contendo fludarabina, CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona), CHOP (CVP+doxorubicina) ou clorambucil (HR=0,79, IC95% 0,65-0,95). Ademais, análises de subgrupo, considerando diferentes linhas de tratamento e medicações prévias, manteve resultados encorajadores. A frequência e intensidade de eventos adversos variou conforme o regime utilizado.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

Há evidência de boa qualidade metodológica indicando ganho importante na sobrevida global de pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin recidivante, como ocorrido com o caso em tela. Embora não tenha sido encontrada análise de custo-efetividade adequada ao contexto brasileiro, o sistema de saúde público canadense considerou a medicação custo-efetiva. O

limiar de custo efetividade sugerido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é de três vezes o PIB per capita do país estudado por ano de vida ganho (16). Segundo o Banco Mundial, o PIB per capita do Brasil em 2018 foi de R\$ 36.928,50. Dessa forma, o limiar de custo efetividade seria R\$ 110.785,50. Considerando-se o ganho em sobrevida global médio de 60,6 meses ao custo total de R\$ 71.458,68, pode-se inferir que o valor do tratamento é inferior ao limiar de custo-efetividade recomendado pela OMS.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

- [1. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015;33\(23\):2516.](#)
- [2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular \[Internet\]. 2014. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/13/MINUTA-de-Portaria-SAS-Linfoma-Folicular-03-10-2014.pdf>](#)
- [3. Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma. blood. 2019;133\(14\):1540–7.](#)
- [4. 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: \[http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RT_X_linfomafolicular_81-FINAL.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RT_X_linfomafolicular_81-FINAL.pdf\)](#)
- [5. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. J Clin Oncol. 2005;23\(22\):5019–26.](#)
- [6. Bachy E, Brice P, Delarue R, Brousse N, Haioun C, Le Gouill S, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prerituximab era: effect of response quality on survival—a study from the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. J Clin Oncol. 2010;28\(5\):822–9.](#)
- [7. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2007;\(4\).](#)
- [8. Conconi A, Motta M, Bertoni F, Piona C, Stathis A, Wannesson L, et al. Patterns of survival of follicular lymphomas at a single institution through three decades. Leuk Lymphoma. 2010;51\(6\):1028–34.](#)
- [9. Salles G, Mounier N, de Guibert S, Morschhauser F, Doyen C, Rossi J-F, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. Blood J Am Soc Hematol. 2008;112\(13\):4824–31.](#)
- [10. Bargetzi M, Baumann R, Cogliatti S, Dietrich P-Y, Duchosal M, Goede J, et al. Diagnosis and treatment of follicular lymphoma: an update. Swiss Med Wkly. 2018;148:w14635.](#)
- [11. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27\(suppl_5\):v83–90.](#)
- [12. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary \[Internet\]. Disponível em:](#)

<https://www.nice.org.uk/glossary>

13. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):57–66.

14. 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.

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

16. World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis 2003. Ed T Tan-Torres Edejer R Baltussen T Adam R Hutubessy Acharya DB Evans CJL Murray. 2017;

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico relatando ser portador de Linfoma não-Hodgkin do subtipo folicular com diagnóstico em 2017, classificado como grau 2 e com medula óssea envolvida por doença. O diagnóstico foi feito com base em biópsia de linfonodo cervical confirmado por exames anatomopatológico e imunohistoquímico. Realizado tratamento com 8 ciclos do esquema quimioterápico R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona), obtendo remissão completa ao final do tratamento. Contudo, houve recidiva precoce em maio do corrente ano, comprovada por avaliação clínica e através de PET-CT (linfonodomegalias hipermetabólicas em cadeias cervical, axilar e retropeitorais à direita, SUV 17,7) e confirmada por nova biópsia. A análise anatomopatológica e imunohistoquímica da biópsia de linfonodo supraclavicular evidenciou Linfoma não-Hodgkin do subtipo Folicular grau 3A (OMS, 2017). Por esse motivo, foi prescrita a combinação rituximabe+bendamustina como segunda linha de tratamento.

O linfoma folicular (LF) é um câncer hematológico. Dentre os linfoma não-Hodgkin, é o segundo subtipo mais comum de linfoma não-Hodgkin nos Estados Unidos e na Europa com aproximadamente 15.000 casos diagnosticados por ano (1). A maior parte dos pacientes (90%) se apresenta ao diagnóstico com doença avançada (2). Ainda assim, a taxa de sobrevida global em 5 anos alcança 72%-77% e a sobrevida média é de cerca de 8 a 10 anos. Isso porque alguns pacientes têm doença indolente - ou seja, com pouca ou nenhuma progressão ao longo de várias décadas. Assim, certos pacientes podem permanecer em seguimento por período variável, sob observação clínica, e mesmo nunca necessitarem de radioterapia ou de um tratamento sistêmico (quimioterapia). Em contraste, cerca de 20% dos pacientes com LF apresentam progressão da doença dentro de 2 anos após a quimioimunoterapia inicial, como ocorrido com o caso em tela. A recidiva precoce é um marcador de pior prognóstico (3).

Recomenda-se tratamento para LF apenas a pacientes sintomáticos. Ou seja, portadores de sintomas (como febre, suores noturnos, perda de peso, mal-estar e dor) ou de sinais (entre eles, aumento importante dos linfonodos ou do baço, comprometimento orgânico iminente ou

citopenias no sangue periférico secundárias à infiltração da medula óssea) (4). Conforme diretrizes internacionais, o tratamento de primeira linha dá-se com quimioterápicos, combinados ou não a terapia imunobiológica (5,6). No caso em tela, optou-se pela combinação com rituximabe (R-CHOP). Sabe-se que a adição de rituximabe à quimioterapia padrão eleva sobrevida global. Ainda assim, não há cura e, em geral, os pacientes sofrem recídas após dentro de, em média, 4 anos (7-9). Na recidiva da doença, em diretriz nacional, sugere-se tratamento individualizado, inclusive com a possibilidade de repetição de regime quimioterápico prévio (10). Em diretriz internacional, recomenda-se o uso de bendamustina para pacientes previamente manejados com o esquema CHOP que sofreram recidiva precoce da doença, associada à rituximabe apenas se a duração da resposta com o regime de tratamento anterior for superior a seis meses, como ocorrido com o caso em tela (11).