

# Nota Técnica 23433

Data de conclusão: 10/12/2020 11:49:49

## Paciente

---

**Idade:** 57 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Canguçu/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 Pelotas

## Tecnologia 23433

---

**CID:** C88.0 - Macroglobulinemia de Waldenström

**Diagnóstico:** Macroglobulinemia de Waldenström.

**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 + Bendamustina

**Via de administração:** ENDOVENOSA / INTRAVENOSA

**Posologia:** Rituximabe na forma de frascos com apresentação de 100 e 500mg. Aplicar 686mg no primeiro ciclo e 900mg nos demais ciclos (cinco). Ao todo, seis ciclos de 28 dias. Associado a aplicação de bendamustina 160 mg no primeiro e segundo dia de cada ciclo por seis ciclos.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** 06 mês(es)

**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 + Bendamustina

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Conforme códigos disponíveis na APAC - Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade, o SUS oferece diversos esquemas quimioterápicos que podem ser utilizados nos casos de MW.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** Rituximabe + Bendamustina

**Laboratório:** CELLTRION HEALTHCARE LTDA / 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 / 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 um anticorpo monoclonal anti CD20, que é um antígeno de superfície de linfócitos B, frequentemente encontrado em neoplasias linfóides. Hoje já está incorporado ao tratamento quimioterápico de diversos subtipos de linfomas, como o Linfoma Não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B e linfoma folicular. Em bula, consta liberação para uso nesses dois subtipos de LNH e na leucemia linfocítica crônica. 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 de Hodgkin e de linfomas não-Hodgkin indolentes.

Tendo em vista a raridade da doença, não estão disponíveis para avaliação muitos ensaios clínicos randomizados, estudos de maior tamanho ou melhor qualidade metodológica [\(2,6–8\)](#). Por esse motivo, optou-se por avaliar estudos acerca de Linfoma não Hodgkin, mesmo incluindo pequena proporção de pacientes com diagnóstico de MW.

Apesar da escassez de evidências de alta qualidade metodológica, o rituximabe tem sido usado com sucesso no tratamento da MW [\(7,8\)](#). Estudo retrospectivo comparou a efetividade de RB com o regime dexametasona, rituximabe e ciclofosfamida (DRC) em pacientes com diagnóstico de MW refratário [\(9\)](#). Na maioria dos casos o tratamento prévio deu-se com rituximabe em monoterapia (45%). Não foram incluídos pacientes manejados previamente com o protocolo CVP-R, como o caso em tela. Do total de 160 pacientes, 60 receberam RB e 100 fizeram uso de DRC. A taxa de resposta não diferiu estatisticamente entre os grupos (95% vs. 81%,  $P=0,45$ ), bem como a mediana de sobrevida livre de progressão da doença (58 meses vs. 32 meses,  $P=0,08$ ). Não foi avaliada sobrevida global. A taxa de eventos adversos graves também foi similar entre grupos. Os eventos adversos graves mais frequentemente associados à BR foram neutropenia (11%), infecções (5%), trombocitopenia (2%) e náuseas / vômitos (2%).

Em contraponto ao estudo previamente apresentado, ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto e de fase III avaliou a eficácia da combinação RB em comparação com rituximabe em associação com fludarabina (RF) em pacientes com doença refratária a tratamento prévio [\(10\)](#). Foram incluídos pacientes com boa capacidade funcional (ECOG 0-2) e com diagnóstico de Linfoma de Manto e de Linfoma não Hodgkin indolente (entre eles, cerca de 10% dos pacientes apresentavam a MW). Os pacientes foram randomizados em dois grupos: RB ( $n=116$ ) e RF ( $n=114$ ). Após a mediana de seguimento de 96 meses, os pacientes que receberam BR apresentaram sobrevida global mediana mais longa do que aqueles que fizeram uso de RF (109,7 meses vs. 49,1 meses;  $HR=0,64$ ,  $IC95\%$  0,45-0,91;  $P=0,012$ ). Por fim, a combinação RB prolongou sobrevida livre de progressão da doença (34,2 meses vs. 11,7 meses;  $HR=0,54$ ,  $IC95\%$  0,38-0,72;  $P<0,0001$ ) sem aumentar toxicidade.

Em 2019, uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparou regimes contendo bendamustina com alternativas disponíveis para tratamento de doenças linfoproliferativas, entre

elas o linfoma não-Hodgkin indolente (12). Foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado englobando pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin recidivante (10), descrito no parágrafo acima. Dessa forma, constatou-se 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 avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** Rituximabe + Bendamustina

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** Ainda que evidências incluindo exclusivamente pacientes com diagnóstico de MW refratário sejam escassas e, por ora, controversas, há evidência de boa qualidade metodológica indicando ganho importante na sobrevida global de pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin refratário (10,12).

Não foi encontrada análise de custo-efetividade adequada ao contexto brasileiro; contudo, 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 (14). 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 que o ganho em sobrevida global verificado foi superior a 12 meses (109,7 meses para bendamustina e 49,1 meses para comparador) ao custo total de R\$ 72.950,94, pode-se inferir, de maneira simplificada e limitada, 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. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J. Hematology: basic principles and practice. Elsevier Health Sciences; 2013.  
2. Ansell S. Treatment and prognosis of Waldenström macroglobulinemia. UpToDate Walth UpToDate. 2020;  
3. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. In Elsevier; 2010. p. 824–33.  
4. Vos J, Minnema M, Wijermans P, Croockewit S, Chamuleau M, Pals S, et al. Guideline for diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. Neth J Med. 2013;71(2):54–62.  
5. Rajkumar S. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of Waldenstrom macroglobulinemia. UpToDate Walth UpToDate. 2019;  
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:

Waldenstrom Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. [Internet]. 2020. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)

7. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014;124(9):1404–11.

8. Dimopoulos MA, Alexanian R, Gika D, Anagnostopoulos A, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab: prognostic factors for response and progression. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(10):2057–61.

9. Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1417–25.

10. Rummel M, Kaiser U, Balser 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.

11. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>

12. Vidal L, Gafter-Gvili A, Gurion R, Raanani P, Dreyling M, Shpilberg O. Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9).

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

14. 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;

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora possui diagnóstico de Doença de Waldenström ou Linfoma Linfoplasmocítico desde abril de 2017. Foi inicialmente tratado, de abril a outubro de 2017, com o protocolo CVP-R (combinação de rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona). Houve remissão do quadro clínico e laboratorial de curta duração: permaneceu assintomático até fevereiro de 2019. Quando houve recidiva laboratorial (dosagens de IgM progressivamente elevadas) e clínica (tonturas, desmaios, sudorese, fadiga, emagrecimentos, epistaxes e neuropatia). Nesse contexto, foi prescrita quimioterapia com a combinação rituximabe+bendamustina.

A Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) é um subtipo indolente de Linfoma não Hodgkin, incurável, cujas células neoplásicas (células linfoplasmocíticas e plasmócitos) secretam uma proteína monoclonal do tipo IgM, principal responsável pela sintomatologia apresentada pelos pacientes (1). É uma doença rara, com incidência estimada de 3 casos a cada milhão de pessoas. A média de idade ao diagnóstico é de 70 anos e menos de 10% dos casos são diagnosticados antes dos 50 anos, como ocorrido com o caso em tela (2). O prognóstico da doença é reservado com média global de cerca de 60 meses (5 anos) após o diagnóstico, variando entre casos mais graves que apresentam sobrevida média de 44 meses (3,7 anos) a quadros mais leves podem alcançar sobrevida média de 144 meses (12 anos) (3,4).

As principais manifestações clínicas associadas à doença são anemia, adenomegalias,

hepatoesplenomegalia e sintomas relacionados ao aumento da proteína monoclonal, como neuropatia periférica, crioglobulinemia, doença por crioaglutininas e síndrome de hiperviscosidade (2,5). A hiperviscosidade pode se apresentar em até 30% dos casos com sintomas como borramento visual, cefaleia, vertigem, nistagmo e até sintomas mais graves como redução do sensório, confusão mental, acidente vascular cerebral e coma. Por esses motivos, a síndrome de hiperviscosidade pode ser considerada uma emergência médica, com indicação formal de realização de plasmaférese imediata. Já a crioglobulinemia se manifesta com sinais de vasculite, como fenômeno de Raynaud, urticária, púrpura, cianose e até necrose tecidual (2,5).

Para os pacientes sintomáticos recomenda-se tratamento quimioterápico (1,2,6). Não existe um esquema padrão bem definido na literatura, tanto nacional quanto internacional. Atualmente, podem ser utilizados diversos tratamentos combinados ao rituximabe. Entre eles, a combinação rituximabe+bendamustina consta entre as alternativas preferidas em diretrizes internacionais.