Nota Técnica 57765

Data de conclusão: 09/12/2021 22:09:54

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Bagé/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bagé

Tecnologia 57765

CID: C85.9 - Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e resultados de investigação imuno-histoquímica e tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET/CT).

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LENALIDOMIDA

Via de administração: VO

Posologia: lenalidomida 10 mg 6 ciclos. Tomar 2 comprimidos por dia 21 dias por mês por 6 meses

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 6 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: LENALIDOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há diversas alternativas de quimioterapia citotóxica no SUS e a talidomida com mecanismo de ação semelhante ao medicamento pleiteado.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 14.147,72

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A lenalidomida é um medicamento com ação imunossupressora, possuindo características imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas por meio de múltiplos mecanismos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a imunidade mediada por células e inibe o crescimento de células tumorais mielodisplásicas, de mieloma e de linfoma (3).

O uso de fármacos imunomoduladores como a lenalidomida, como terapias de manutenção em pacientes com linfoma folicular refratário é recente, tendo sido avaliado por apenas um ensaio randomizado de fase III, denominado AUGMENT. Este estudo foi multicêntrico controlado por placebo, e avaliou a adição de lenalidomida ao rituximabe em 358 pacientes com linfoma folicular recidivado ou refratário. Os pacientes receberam lenalidomida ou placebo associados ao rituximabe, por 12 ciclos. As taxas de resposta foram estimadas em 78% (IC95%, 71-83) vs 53% (IC95%, 46-61; $P < 0,0001$), com 34% (IC95% , 27-41) vs 18% (IC95%, 13-25) dos pacientes que alcançaram remissão completa ($P=0,001$). A adição de lenalidomida resultou em melhor sobrevida livre de progressão (mediana 39 meses vs. 14 meses; HR 0,46 IC95% 0,34-0,62). Os dados relativos à sobrevida global foram considerados preliminares, e não mostraram diferença entre os grupos (93% em dois anos vs. 87%; HR 0,61 IC95% 0,33-1,13). Quanto à segurança, infecções (63% vs. 49%), neutropenia (58% vs. 23%) e reações cutâneas (32% vs. 12%) foram mais comuns com lenalidomida mais rituximabe. Neutropenia de grau 3 ou 4 (50% vs. 13%) e leucopenia (7% vs. 2%) foram maiores com lenalidomida; nenhum outro evento adverso de grau 3 ou 4 diferiu em 5% ou mais entre os grupos (4).

Adicionalmente, em um estudo de fase II, 91 pacientes com linfoma folicular recidivante ou refratário foram aleatoriamente designados para lenalidomida como agente único ou em associação com rituximabe. A adição de rituximabe melhorou a taxa de resposta (76% vs. 53%) e o tempo médio até a progressão (2 vs. 1,1 anos), mas não mostrou melhora em termos de sobrevida global. Entre aqueles que receberam a associação, as toxicidades graves mais comuns (grau 3/4) foram neutropenia (20%), fadiga (13%) e erupção cutânea (4%). A trombose ocorreu em 9 dos 91 pacientes (5).

Embora esses regimes tenham demonstrado eficácia no ganho de sobrevida livre de progressão, é digno de nota que a lenalidomida contém advertências quanto à toxicidade embrio-fetal, toxicidade hematológica e tromboembolismo venoso e arterial. A taxa de tromboembolismo venoso a cada 100 ciclos de tratamento, em pacientes com linfoma folicular recebendo lenalidomida foi estimada em 0,77 (IC95% 0,48-1,12; I2, 67%). Se considerada apenas os ciclos de lenalidomida como agente único, a taxa foi de 1,09 (IC95%, 0,49-1,94; I2, 76%), para lenalidomida mais produtos biológicos foi 0,49 (IC95%, 0,17-0,97; I2, 59 %), e a lenalidomida mais quimioterapia foi de 0,89 (IC95%, 0,39-1,60; I2, 57%). A taxa de TEV parece ser mais baixa para lenalidomida combinada com um biológico em comparação com lenalidomida de agente único ou sua combinação com quimioterapia. Para tanto, recomenda-se o uso concomitante de ácido acetilsalicílico (81 mg/dia) como profilaxia tromboembólica em pacientes que recebem lenalidomida (6).

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: LENALIDOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência disponível até o momento sobre a eficácia e segurança de lenalidomida associada ao rituximabe no tratamento do linfoma folicular refratário demonstra que este fármaco, embora tenha impacto na sobrevida livre de progressão, não se mostrou eficaz no aumento da sobrevida global. Além disso, os estudos não compararam lenalidomida a seus similares (como a talidomida oferecida pelo SUS), apenas a placebo.

Ainda, o medicamento apresenta perfil de segurança desfavorável, além de custo elevado. Seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, países de alta renda não consideraram a lenalidomida uma alternativa custo-efetiva antes de acordos comerciais com o seu fabricante. Portanto, é razoável inferir que não seja, no momento, custo-efetivo no Brasil, um país de renda média.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/13/MINUTA-de-Portaria-SAS-Linfoma-Folicular-03-10-2014.pdf>

2. Freedman AS, Aster JC, Lister A, Connor RF. Clinical manifestations, pathologic features, diagnosis, and prognosis of follicular lymphoma [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 28 Outubro 2020 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-diagnosis-and-prognosis-of-follicular-lymphoma?search=linfoma%20folicular&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

3. Freedman AS, Aster JC, Lister A, Connor RF. Treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 17 Novembro 2020 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma?search=linfoma%20folicular&topicRef=83847&source=see_link

4. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, Zhang H, Offner F, Scheliga A, Nowakowski GS, Pinto A, Re F, Fogliatto LM, Scheinberg P, Flinn IW, Moreira C, Cabeçadas J, Liu D, Kalambakas S, Fustier P, Wu C, Gribben JG, AUGMENT Trial Investigators. A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(14):1188. Epub 2019 Mar 21. PMID 30897038

5. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, Czuczman M, Giguere JK, Cheson BD. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). J Clin Oncol. 2015

Nov;33(31):3635-40. Epub 2015 Aug 24. PMID 26304886

6. Yamshon S, Christos PJ, Demetres M, Hammad H, Leonard JP, Ruan J. Venous thromboembolism in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2018;2(12):1429.

7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma Technology appraisal guidance (TA627) [Internet]; 07 Abril 2020 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta627>

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 laudo da médica assistente atestando o diagnóstico de linfoma folicular, de imunofenótipo B, em 2018. Foi tratada inicialmente com esquema quimioterápico R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona), ao apresentar recaída foi submetida a tratamento com esquema GDP (gencitabina, dexametasona e cisplatina), encerrado em setembro de 2020. Avaliação por tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET/CT) realizada em outubro de 2020 mostra persistência das lesões e evidências de doença progressiva, classificada com grau folicular 2 e como 5 no escore Deauville. Pleiteia lenalidomida como terapia de manutenção da condição para uso associado com rituximabe. Ademais, teve câncer de mama tratado em 2018, atualmente em remissão.

O LF é uma doença indolente, recidivante e de evolução crônica. A maior parte dos pacientes (90%) se apresenta ao diagnóstico com doença avançada, mas a taxa de sobrevida global em 5 anos alcança 72%-77% e a sobrevida média é de cerca de 8-10 anos (1). As manifestações clínicas podem incluir febre, sudorese noturna, perda ponderal, fadiga e massa em topografia de cadeia de linfonodos, bem como falência da hematopoese. Muitos pacientes, no entanto, são assintomáticos ao diagnóstico.

A história natural do LF é heterogênea, e os pacientes apresentam caracteristicamente períodos de remissão com duração imprevisível, de modo que apenas aqueles com sintomas ou com rápida progressão da doença necessitam tratamento antineoplásico. Alguns pacientes têm doença indolente que apresenta 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, ao longo dos anos, 20%-30% dos pacientes falecem devido a transformação de sua doença para linfoma de alto grau ou por complicações clínicas decorrentes do LF (1).

Os objetivos do cuidado do doente com LF são reduzir o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, menos comumente, a finalidade curativa. A cada sucessiva recidiva e retratamento, os períodos livres de progressão da doença e a sobrevida diminuem. Opções de tratamento sistêmico de primeira linha para doentes sintomáticos incluem quimioterapia com agente único ou a combinação de agentes alquilantes, com ou sem corticosteróide. Esquemas poliquimioterápicos com rituximabe também são opções para tratamento de primeira para doença refratária ou recorrente, como realizado no caso em tela.