

Nota Técnica 93376

Data de conclusão: 01/09/2022 17:12:26

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pedras Altas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 93376

CID: C82.0 - Linfoma não-Hodgkin, pequenas células clivadas, folicular

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin, pequenas células clivadas, folicular

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e PET-CT oncológico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE BENDAMUSTINA

Via de administração: IV

Posologia: Rituximabe 500mg aplicar 925mg no D1 de cada ciclo, com intervalo de 28 dias entre os ciclos, por 6 ciclos.

Bendamustina 100mg aplicar 1 frasco no D1 e no D2 de cada ciclo, com intervalo de 28 dias entre os ciclos, por 6 ciclos.

Bendamustina 25mg aplicar 70mg no D1 e no D2 de cada ciclo, com intervalo de 28 dias entre os ciclos, por 6 ciclos.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE BENDAMUSTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: recomenda-se o uso de Rituximabe em combinação com análogos de nucleosídeos, como a fludarabina, entre pacientes que apresentaram recaída precoce após exposição a agentes baseados em antraciclina. A parte autora apresentou recaída após uso de esquema baseado em antraciclina (CHOP, remissão de 3 anos de duração) e apresentou recaída após uso de esquema baseado em fludarabina (R-FC, remissão de 2 anos de duração). Restam poucas alternativas disponíveis no SUS no presente momento.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE BENDAMUSTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE BENDAMUSTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE 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 [\(12\)](#). 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 Leucemia Linfocítica Crônica, mais tarde, introduzido para o tratamento de linfomas não-Hodgkin indolentes e Linfomas de Hodgkin refratário, ainda que não constem em bula estas indicações [\(13\)](#).

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 [\(15\)](#). 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 [\(16\)](#). Foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado englobando pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin recidivante [\(15\)](#). 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.

Conforme prescrito, estimamos o custo total do tratamento do paciente. Para fins de cálculo do custo acima exposto, foi utilizado o PMVG com ICMS 17% das alternativas com menor custo. O medicamento bendamustina é produzido pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA com nome comercial de Ribomustin®. Trata-se de uma solução injetável vendida nas concentrações de 25 mg e 100 mg por frasco. O Rituximabe por sua vez apresenta diversas formulações, produzidas por diferentes companhias farmacêuticas, em apresentação de frasco com 500 mg e 100 mg.

Em 2012, a subdivisão da Agência Canadense de Drogas e Tecnologias e Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH), destinada ao auxílio de gestores em saúde na tomada de decisão baseada em evidências, a Revisão de Drogas Oncológicas Canadense (do inglês, Pan Canadian Oncology Drug Review ou pCODR) emitiu parecer favorável acerca da utilização de bendamustina no tratamento de linfoma não-Hodgkin recidivante (17). Foi estimado o valor de CAD 41.613,00 a CAD 81.107,00 por QALY, considerado custo-efetivo.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) britânico não emitiu parecer referente ao uso de Bendamustina para tratamento de Linfoma Folicular refratário, uma vez que a companhia farmacêutica não submeteu a documentação necessária para apreciação da tecnologia (18). Da mesma forma o Scottish Medicines Consortium não recomenda a incorporação da tecnologia para esta indicação sob a mesma alegação (19).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prolongamento da sobrevida geral e da sobrevida livre de progressão quando comparado com esquemas semelhantes a CHOP/CVP.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE BENDAMUSTINA

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.

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->

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_linfomafollicular_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 JF, 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 PY, 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. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result
13. Garnock-Jones KP. Bendamustine: a review of its use in the management of indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *Drugs*. 10 de setembro de 2010;70(13):1703–18.
14. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>
15. 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.
16. 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*. julho de 2019;186(2):234–42.
17. Pan Canadian Oncology Drug Review. Treanda for indolent Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. 2012. Disponível em: <https://www.cadth.ca/treanda-indolent-non-hodgkin-lymphoma>
18. Overview | Bendamustine for the treatment of indolent (low grade) non-Hodgkin's lymphoma that is refractory to rituximab (terminated appraisal) | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado

16 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta206>

19. bendamustine (Levact) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 16 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bendamustine-levact-nonsubmission-70111/>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora recebeu diagnóstico de Linfoma Não Hodgkin folicular no ano de 2017. Após seguimento de 3 anos do tratamento em primeira linha com o esquema CHOP, apresentou progressão da doença para o qual recebeu o esquema R-FCM (combinação de Rituximabe, fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrone) em 2020. Em julho deste ano, apresentou nova progressão, desta vez com acometimento de esqueleto axial. Para o tratamento em condição de recaída pleiteia tratamento que se baseia na combinação de Rituximabe e Bendamustina.

O linfoma folicular (LF) é um câncer hematológico. Dentre os linfomas 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 a sobrevida global. Ainda assim, não há cura e, em geral, os pacientes sofrem recaídas após 4 anos em média (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 no caso em tela (11).