

Nota Técnica 94900

Data de conclusão: 12/09/2022 15:57:24

Paciente

Idade: 55 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Hulha Negra/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Bagé

Tecnologia 94900

CID: C82 - Linfoma não-Hodgkin, folicular (nodular)

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin, folicular (nodular)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): relatório médico, exame anatomopatológico acompanhado de imuno-histoquímica e PET-CT Oncológico.

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: 10mg, tomar 2 cp ao dia por 21 dias/mês por 3-6 meses até o transplante.

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? 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: entre as alternativas disponíveis no SUS estão Rituximabe, diferentes regimes de poliquimioterapia citotóxica, radioterapia e terapia paliativa.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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 possui 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 (4). Entre os efeitos adversos preocupantes relacionados a lenalidomida estão a neuropatia periférica, trombozes venosas e arteriais, mielossupressão com neutropenia, neutropenia febril, plaquetopenia e aumento de risco de falha de mobilização de células tronco para transplante autólogo de medula óssea e aumento do risco de neoplasias secundárias.

Em estudo de fase II, conduzido por Witzig e colaboradores (5), avaliou a Lenalidomida na dose de 25 mg por 21 dias, em ciclos de 4 semanas, por até 1 ano ou até progressão da doença, entre pacientes diagnosticados com Linfoma Não Hodgkin indolentes (linfoma folicular graus 1-2, linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico de pequenas células) em recaída. Quarenta e três pacientes foram arrolados neste estudo, após um curto seguimento (4,4 meses), a taxa de resposta geral foi 23% e a taxa de resposta completa foi 5%. Entre os respondedores, a mediana de duração de resposta foi de aproximadamente 16 meses (5).

Estudo de fase II subsequente avaliou a combinação do imunomodulador com o anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituximabe (6). Diferentemente do estudo anterior, apenas pacientes com histologia agressiva em recaída foram incluídos (linfoma difuso de grandes células B, folicular grau 3 e linfoma B transformado). Após receberam mediana de 4 linhas prévias de tratamento, os 45 paciente incluídos neste estudo tiveram resposta clínica medíocre com apenas 22% apresentando resposta completa, a sobrevida livre de progressão mediana foi 3,3 meses e a sobrevida geral mediana foi 10,7 meses. Detalhe metodológico que é importante ressaltar, pacientes submetidos a transplante de medula óssea foram "censurados" da amostra.

Outro estudo de intervenção de fase II que incluiu pacientes com Linfomas Indolentes (linfoma folicular grau 1 ou 2, linfoma de zona marginal e linfoma linfocítico de pequenas células) para avaliar resposta terapêutica da combinação de Lenalidomida e Rituximabe (7). Neste estudo, o Rituximabe foi administrado por 4 doses e usou-se lenalidomida por um regime de indução seguido de uma manutenção por tempo indeterminado (i.e. até progressão da doença ou toxicidade inaceitável). Dos 30 pacientes incluídos neste protocolo, taxas mais animadoras de resposta foram reportadas, 74% apresentaram critérios para resposta geral e 44% apresentaram critério para resposta completa. Após quase quatro anos de seguimento, a duração de resposta mediana foi 15 meses e a sobrevida livre de progressão foi 12,4 meses (7).

Cabe considerar que os estudos acima descritos são todos de fase II, não comparados, e portanto sua utilidade para decisão terapêutica é limitada. São poucas as evidências advindas de estudos comparados sobre a tecnologia pleiteada.

Em um ensaio clínico randomizado conduzido nos Estados Unidos pelo grupo Alliance (protocolo CALGB 50401) (8), 91 pacientes com Linfoma Folicular em atividade foram arrolados para receber Lenalidomida em monoterapia ou Lenalidomida em combinação com Rituximabe

por até 12 ciclos de terapia. A taxa de resposta geral foi 23% mais alta no grupo combinado (53% vs 76%, $p = 0,029$), sendo as taxa de resposta completa mais elevadas também (20% vs 39%). Após 2 anos de seguimento a sobrevida livre de progressão no grupo de terapia combinada foi 2 anos, enquanto que no grupo controle foi 1,1 ano.

Posteriormente, estudo internacional AUGMENT (9), randomizou pacientes com Linfomas indolentes (linfoma folicular ou linfoma de zona marginal) a terapia com Rituximabe ou a terapia combinada de Rituximabe com Lenalidomida. Neste estudo 358 pacientes foram incluídos, novamente a terapia combinada demonstrou-se superior com taxas de resposta completa mais altas (53% vs 78%, $p < 0,001$), além de uma redução relativa do risco de progressão ou óbito de 54% (HR 0,46 IC95% 0,34-0,62, $p < 0,001$). Benefício em sobrevida geral não foi observado no presente estudo HR 0,61 (IC 95% 0,33-1,13), o tamanho amostral e o curso indolente da patologia em questão impedem conclusões adicionais neste sentido (9).

Avaliação de desfechos pós transplante de medula óssea é pertinente ao caso em tela. Evidência de estudo de registro, que avaliou pacientes submetidos a transplante de medula óssea autólogo ($n = 167$) e alogênico ($n = 61$), reportou menores incidência de recaída entre receptores do aloenxerto (3 anos 20% vs 56%, $p < 0,001$) porém maiores taxa de mortalidade por toxicidade do procedimento (21% vs 2%, $p < 0,001$), de maneira que a sobrevida geral em 3 anos é semelhante entre as duas modalidades de transplante (2). Encontramos apenas um estudo que avaliou o impacto do controle oncológico pré transplante alogênico de medula óssea para linfomas avaliado por PET-CT (3). Neste estudo que contou com 336 pacientes (destes 104 com linfoma folicular), 159 com “PET positivo” (i.e. ainda com evidência da doença) e 177 com “PET negativo” (i.e. sem evidência da doença), a presença de doença identificada pelo método de imagem não esteve associada a uma pior sobrevida geral (58% vs 60%, $p = 0,73$) ou maior risco de falha terapêutica em análise multivariada (RR = 1,32 IC95% 0,95-1,84, $p = 0,1$).

Com base na prescrição fornecida pela parte autora e, após consulta ao PMVG 17% da tabela CMED em janeiro de 2022, foi elaborada a tabela acima em que está totalizado o custo do tratamento pela duração de 6 meses.

Análise de Custo Efetividade conduzida pelo National Institute for Health Care and Excellence avaliou a custo-utilidade comparando a combinação de Rituximabe com Lenalidomida com esquemas de quimioterapia usuais para Linfoma Folicular (10). Neste estudo as razões de custo efetividade incrementais em comparação com R-CHOP, R-COP e Rituximabe foram £ 27.768 (£ 16.874-44.888), £ 41.602 (£ 23.135-59.810) e £ 23.412 (£ 18.778-27.156) por QALY ganho respectivamente. Apesar de extrapolar o limiar de disponibilidade a pagar de £ 20.000, esta tecnologia teve incorporação recomendada pelo NICE, uma vez que foram levadas em consideração incertezas relativas ao modelo empregado, particularmente para as comparações indiretas de eficácia.

Em estudo conduzido para realidade Chinesa, que avaliou economicamente o uso de Lenalidomida em combinação com Rituximabe e o comparou com Rituximabe em monoterapia, a RCUI foi de \$ 58.812,51/QALY (11). Considerando um limiar de disponibilidade a pagar de \$ 30.000/QALY, a probabilidade da terapia de combinada ser considerada custo efetiva se aproximou de 0%. Em outra análise que avaliou a RCUI da mesma comparação (R-Lenalidomida vs Rituximabe) em realidade Holandesa (12), a RCUI foi de EUR 37.951/QALY e 40.493/QALY sob as perspectivas do sistema de saúde e da sociedade. Em análise probabilística a chance da terapia combinada ser efetiva, considerando um limiar de disponibilidade a pagar da sociedade de EUR 50.000/QALY, é de aproximadamente 70%.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento das taxas de resposta objetiva (geral e completa) e da sobrevida livre de progressão quando comparado com Rituximabe em

monoterapia.

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

Conclusão

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As melhores evidências, oriundas de estudos de intervenção, relacionadas ao emprego da Lenalidomida no tratamento do Linfoma Folicular em situação de refratariedade referendam o seu uso em combinação com Rituximabe em monoterapia, porém seu benefício é incerto quando comparado a outras terapias dada a ausência de estudos comparativos. Evidência médica acerca do transplante alogênico de medula óssea demonstra que esta é uma possibilidade terapêutica para o caso em tela. Não conseguimos encontrar evidência de que doença indetectável por PET-CT pré transplante de medula óssea esteja associada a melhores desfechos clínicos, de maneira que não encontramos justificativa para o uso de Lenalidomida para o caso em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

- [1. Clinical manifestations, pathologic features, diagnosis, and prognosis of follicular lymphoma - UpToDate \[Internet\]. \[citado 10 de janeiro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-diagnosis-and-prognosis-of-follicular-lymphoma?search=follicular%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-diagnosis-and-prognosis-of-follicular-lymphoma?search=follicular%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-diagnosis-and-prognosis-of-follicular-lymphoma?search=follicular%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [2. Klyuchnikov E, Bacher U, Woo Ahn K, Carreras J, Kröger NM, Hari PN, et al. Long-term survival outcomes of reduced-intensity allogeneic or autologous transplantation in relapsed grade 3 follicular lymphoma. Bone Marrow Transplant. janeiro de 2016;51\(1\):58–66.](https://doi.org/10.1089/bmt.2015.51.58)
- [3. Bachanova V, Burns LJ, Ahn KW, Laport GG, Akpek G, Kharfan-Dabaja MA, et al. Impact of Pretransplantation \(18\)F-fluorodeoxy Glucose-Positron Emission Tomography Status on Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Non-Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. setembro de 2015;21\(9\):1605–11.](https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-5611)
- [4. Lenalidomide: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 10 de janeiro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?search=lenalidomide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~138&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?search=lenalidomide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~138&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?search=lenalidomide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~138&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
- [5. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de novembro de 2009;27\(32\):5404–9.](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.32.5404)
- [6. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, Feng L, Romaguera J, Neelapu SS, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. Leukemia. setembro de 2013;27\(9\):1902–9.](https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-5202)
- [7. Tuscano JM, Dutia M, Chee K, Brunson A, Reed-Pease C, Abedi M, et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent](https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-3611)

- [non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. maio de 2014;165\(3\):375–81.](#)
8. Leonard JP, Jung S-H, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. [Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 \(Alliance\). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de novembro de 2015;33\(31\):3635–40.](#)
9. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. [AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de maio de 2019;37\(14\):1188–99.](#)
10. Witlox WJA, Grimm SE, Riemsma R, Armstrong N, Ryder S, Duffy S, et al. [Lenalidomide with Rituximab for Previously Treated Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. PharmacoEconomics. fevereiro de 2021;39\(2\):171–80.](#)
11. Zhang P-F, Xie D, Wen F, Li Q. [Lenalidomide plus rituximab Vs rituximab alone in relapsed or refractory indolent lymphoma: A cost-effectiveness analysis. Cancer Med. agosto de 2020;9\(15\):5312–9.](#)
12. Thielen FW, Kersten M-J, Kuizenga P, Hoogendoorn M, Posthuma EF, Stevens WB, et al. [Cost-effectiveness of lenalidomide plus rituximab versus rituximab monotherapy in patients with previously treated follicular lymphoma: a societal view. Expert Rev Anticancer Ther. dezembro de 2021;21\(12\):1411–22.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é paciente de 53 anos, sexo masculino, portador de Linfoma Folicular submetido a quimioterapia citotóxica previamente (ao longo de mais de 10 anos, os protocolos R-CHOP, R-Copanlisibe e GDP). Apresenta progressão da doença, corroborada por laudo de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons. Pleiteia tratamento baseado em Lenalidomida por até 6 meses como terapia de ponte para transplante alogênico de medula óssea.

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 ainda assim 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 massas 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 (1). 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.

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 [\(1\)](#). 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 linha, como realizado no caso em tela. Entre pacientes com repetidas progressões, em que se estima uma mortalidade elevada relacionada ao Linfoma, terapia com transplante autólogo ou alogênico de medula óssea pode ser adequada.