FONDO NACIONAL DE RECURSOS
Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO DE LINFOMA NO HODGKIN CON BENDAMUSTINA, IBRUTINIB Y RITUXIMAB

Normativa de Cobertura

Primera actualización: diciembre 2011
Última revisión: agosto 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LINFOMA NO HODGKIN CON BENDAMUSTINA, IBRUTINIB Y RITUXIMAB.

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy
La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de la actualización del FTM 2012 y las ordenanzas 876/2019 y 577/2019.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

Fondo Nacional de Recursos
La Cumparsita 1373 pisos 6 y 7
Tel: 2624 4091
C.P. 11.200, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Dr. Pablo Muxi
Dr. Gabriel Borelli

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2024): *"Tratamiento de Linfoma No Hodgkin con Bendamustina, Ibrutinib y Rituximab. Normativa de cobertura"*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN 4
Linfomas no Hodgkin (LNH) 4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR 5
Inducción de remisión 5
Mantenimiento 5
Tratamiento con Rituximab 5
- Linfoma difuso a grandes células B y Linfoma folicular grado 3b. 5
- Linfoma folicular grado 1, 2 y 3a. 6
- Linfoma del Manto 6
Tratamiento con Ibrutinib 6
- Linfoma del Manto 6
Tratamiento con Bendamustina 7
- LNH folicular grado 1, 2 y 3a. 7
Mantenimiento con Rituximab de LNH folicular grado 1, 2 y 3a. 7
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO 8
Inducción de remisión 8
Rituximab (hasta 6 ciclos) 8
Bendamustina (hasta 6 ciclos) 8
Ibrutinib (hasta progresión lesional y/o efecto adverso que impida mantener tratamiento) 8
Mantenimiento en LNH folicular grado 1, 2 y 3a 8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS 9
Requisitos del trámite de autorización 9
Ingreso de la solicitud 9
Historia Clínica 9
Paraclínica necesaria para la autorización 10
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS 12
BIBLIOGRAFIA 13

INTRODUCCIÓN

Linfomas no Hodgkin (LNH)

Constituyen un grupo de enfermedades neoplásicas que se originan en el tejido linfoide cuya incidencia en diversas series se estima entre 30 y 70 nuevos casos por millón de habitantes y por año. En Uruguay la incidencia de LNH en hombres es de 11,71 casos / 100.000 habitantes y en mujeres es de 7,64 casos / 100.000 habitantes.

Para estas patologías existen múltiples modalidades de tratamiento que comprenden: quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y tratamiento blanco específico.

Dentro de las quimioterapias utilizadas en las diferentes modalidades de tratamiento, la Bendamustina es una mostaza nitrogenada utilizada en el tratamiento de la leucemia linfoide crónica (CLL), linfomas y otras neoplasias hematológicas linfoides.

Desde hace ya varios años existe disponible para el tratamiento de algunos linfomas, anticuerpos monoclonales Anti-CD20, en particular Rituximab. El marcador CD20 se presenta en linfomas de línea celular B.

Los anticuerpos monoclonales, han demostrado claramente su eficacia en el tratamiento de algunos linfomas B; tanto en inducción de remisión, como en el mantenimiento de algunas variedades de linfomas.

Dentro de las terapias de blancos moleculares, el Ibrutinib inhibe una proteína llamada tirosinquinasa de Bruton, que actúa a nivel del receptor de células linfoides y promueve la muerte celular, por lo que se puede utilizar en distintas enfermedades linfoproliferativas.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá para el tratamiento de linfomas no Hodgkin el uso de rituximab, bendamustina e ibrutinib, exclusivamente para las indicaciones y protocolos de quimioterapia que posteriormente se detallan.

Existe otra variedad de patologías hematológicas y no hematológicas en los cuales se utilizan estos fármacos; estas situaciones no están contempladas dentro de las indicaciones que cubrirá el Fondo Nacional de Recursos.

Inducción de remisión

- Linfoma difuso a grandes células B y Linfoma folicular grado 3b(Rituximab).
- Linfoma folicular grado 1, 2 y 3a (Rituximab y/o Bendamustina).
- Linfoma del Manto (Rituximab).
- Linfoma del Manto en recaída y/o refractario (Ibrutinib).

Mantenimiento

- Mantenimiento en Linfomas folicular grado 1, 2 y 3a (Rituximab).

Tratamiento con Rituximab

- **Linfoma difuso a grandes células B y Linfoma folicular grado 3b.**

En estas situaciones se acepta la inclusión de Rituximab en la primera línea de tratamiento.

Criterios de Inclusión

- Previsión al diagnóstico, de que el paciente tolerará el número mínimo de ciclos o series de quimioterapia.
- Rituximab asociado a protocolos de tratamiento validados en un máximo de 6 ciclos en inducción.
- Se admite asociar tratamiento radiante.

- Los pacientes recaídos o resistentes, se analizarán en forma individualizada.

- **Linfoma folicular grado 1, 2 y 3a.**

En estas situaciones se acepta la inclusión de Rituximab en la primera línea de tratamiento.

Criterios de inclusión

- Compromiso de 3 o más sitios nodales o extranodales con un diámetro de 3 o más centímetros y/o
- Compromiso igual o mayor a 7 centímetros y/o
- Síntomas B y/o
- Esplenomegalia y/o
- Derrame pleural y/o ascitis y/o
- Citopenias (leucocitos < a 1000/ml o trombocitopenia menor a 100 mil/ ml y/o
- Leucemización (linfocitosis > 5000/ml) y/o
- Síndrome compresivo.
- Rituximab en protocolos de tratamiento validados en un máximo de 6 ciclos en inducción.
- Se admite asociar tratamiento radiante.
- Los pacientes en recaída, se analizarán en forma individualizada.

- **Linfoma del Manto**

Criterios de inclusión

- Pacientes que sean pasibles de recibir protocolos de tratamientos validados para esta patología, como tratamiento de inducción y que sean candidatos a consolidación con altas dosis de PQT y auto-TPH.

Criterios de exclusión para todos los tipos de LNH

- Estados co-mórbidos que determinen una expectativa de vida menor que la de su linfopatía tumoral.

Tratamiento con Ibrutinib

- **Linfoma del Manto**

Criterios de inclusión

- Paciente con recaída y/o refractario a más de una línea de

tratamiento previo adecuado (ATMO de consolidación se incluye dentro de primera línea de tratamiento).
- ECOG Performance Status de 2 o menor.

Criterios a ser evaluados de forma individualizada

- Contraindicaciones para recibir más quimioterapia convencional por complicaciones severas.

Criterios de exclusión

- Estados co-mórbidos que determinen una expectativa de vida menor que la de su linfopatía tumoral.

Tratamiento con Bendamustina

- **LNH folicular grado 1, 2 y 3a.**

Criterios de inclusión

- LNH folicular grado 1,2 y 3a con indicación de tratamiento.
- ECOG Performance Status de 2 o menor.

Criterios de exclusión

- Estados co-mórbidos que determinen una expectativa de vida menor que la de su linfopatía tumoral.

Mantenimiento con Rituximab de LNH folicular grado 1, 2 y 3a.

Criterios de inclusión

- Pacientes con LNH folicular que completaron tratamiento de inducción y obtuvieron una RC o RP. Deberá documentarse con re – estadificación completa.
- Plazo desde el fin de PQT de inducción no mayor a 12 semanas. En los casos en que se exceda este plazo, se valorará de forma individualizada.

Criterios de exclusión

- Estados co - mórbidos con pronóstico vital menor a 2 años, o que contraindiquen el uso de Rituximab.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Inducción de remisión

Deberá plantearse propuesta terapéutica validada, ajustada a la patología, su estadificación y características evolutivas.

Rituximab (hasta 6 ciclos).

- Protocolo i/v: 375 mg/m2.

Bendamustina (hasta 6 ciclos).

Exclusivamente LNH folicular grado 1,2 y 3a.

- Protocolo i/v: 60 a 100 mg/m² en el día 1 y día 2 de un ciclo de 28 días.

Ibrutinib (hasta progresión lesional y/o efecto adverso que impida mantener tratamiento).

Exclusivamente para Linfoma del Manto recaído y/o refractario que haya recibido por lo menos 2 líneas de tratamiento.

- Protocolo v/o: 560 mg/día (4 cápsulas de 140 mg).

Se exigirá informe médico que detalle situación clínica del paciente cada 6 meses.

Mantenimiento en LNH folicular grado 1, 2 y 3a

- **Rituximab: 375 mg/m2 cada 3 meses por 2 años, total 8 dosis.**

Se exigirá control tomográfico a los 6, 12 y 18 meses de iniciado el tratamiento.

El tratamiento se discontinuará en caso de progresión lesional bajo mantenimiento.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología hematológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable con posibilidades ciertas de rehabilitación.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la Institución en la cual se asista el paciente.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud
Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Hematólogo tratante.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:
https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica
Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Los informes de la paraclínica deben ser recientes a efectos de que puedan ser evaluados correctamente con la situación del paciente al momento de la autorización.

Es indispensable aportar los siguientes estudios:

- **Informe de anatomía patológica con inmunohistoquímica completa**
  - Para LDGCB deberá incluir CD45, CD20, CD3, CD5, CD10, CD30, bcl-2, bcl-6, MUM1, Ki67.
  - Para linfoma folicular deberá incluir:
    - AP: conteo de centroblastos por CGA.
    - CD20, CD10, CD5, CD23, Ki67, bcl-2 y bcl-6
  - Para Linfoma del Manto CD43, CD20, CD23, CD3, CD5, CD10, ciclina D, SOX11.

- **Estadificación**
  - Evaluación medular: IFT MO y/o BMO y/o PET.
    PET en los linfomas en el que este estudio esté validado para evaluar compromiso medular.
  - TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis y/o PET.

- **Analítica sanguínea**
  - Hemograma completo.
  - Funcional y enzimograma hepático.
  - LDH.
  - Creatininemia y Azoemia.
  - Serología completa para VHB (Ac anti superficie, Ac anti core y Ag Australia).
  - VIH. De ser positivo carga viral y estudio de población linfocitaria.

- **Ecocardiograma y ECG (Ibrutinib).**

Otros estudios sugeridos (no indispensables para la autorización)

- Serología para VHC.
- Estudio Citogenético de la muestra biópsica.
- PEF. Si existe componente monoclonal tipificación del mismo en

sangre y orina.
- Beta2 microglobulina.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR a través del equipo técnico podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con su institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes a través del **Sistema María**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Progresión lesional bajo tratamiento.
- Respuesta sub – óptima al tratamiento.
- Intolerancia al tratamiento.

Al finalizar la última serie realizada el Médico Hematólogo tratante deberá ingresar en el sistema el resumen del tratamiento financiado, haciendo constar dosis y fecha de cada serie de tratamiento y en caso de suspensión causa de la misma.

BIBLIOGRAFIA

Fuentes secundarias: Guías clínicas, Revisiones, Informes Técnicos de Agencias

1. Mcnamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2012; 156(4):446-67
2. Vidal Liat, Gafter-Gvili Anat, Leibovici Leonard, Shpilberg Ofer. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD006552. DOI: 10.1002/14651858.CD006552.pub2. http://cochrane.bvsalud.org
3. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Byrd JC, Czuczman MS, et al. NCCN Non-Hodgkin`s Lymphoma Guidelines Update 2011. Non-Hodgkin's Lymphomas Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2012 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. UpToDate. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of follicular lymphoma. [sede Web]. Uptodate Walthman (MA). Enero 2012. http://www.uptodate.com/
5. UpToDate. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. [sede Web]. UpToDate Walthman (MA). Last literature review version 19.3: Enero 2012. Last updated: septiembre 21, 2011 http://www.uptodate.com
6. UpToDate. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Classification of the hematopoietic neoplasms. UpToDate Walthman (MA): 2012; [sede Web]. Last literature review version 19.3: enero 2012. This topic Last literature review version 19.3: enero 2012. Last updated: abril 20, 2012. http://www.uptodate.com
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 137 Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (review of technology appraisal guidance 37). 2010;(December).
8. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz S-F, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(23):1799-806.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence - Technology

Appraisals [Internet]. 2011 Jan; Rituximab for the treatment of follicular non-Hodgkins lymphoma (maintenance treatment following response to first-line chemotherapy). http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13494/54965/54965.pdf

10. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 137. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (review of technology appraisal guidance 37). Issue date: February 2008. Review date: December 2010. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA137Guidance.pdf
11. Cátedra de Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de la Republica. Prof. Dra. Martha Nese. Consenso Nacional de Linfoma No Hodgkin (LNH) Linfoma folicular, linfoma difuso a grandes células, linfoma del manto, linfomas T periféricos, linfomas extranodales. Abril 2008. http://www.dcmedicina.edu.uy
12. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005. http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp107
13. Imrie K., M.C. Cheung, A.E. Haynes, A. Stevens, R. Meyer. Hematology Disease Site Group, Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Centre. Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Practice Guideline. EVIDENCE-BASED SERIES #6-8 VERSION 2.2005. Toronto, Ontario. https://www.cancercare.on.ca
14. CHLCC. Resumen Estadístico – TODOS LOS CÁNCERES. Incidencia y Mortalidad
periodo 2015-2019. Tendencia de la Mortalidad hasta 2020.
15. Ardeshna KM, Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky folicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:424-435.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines B-Cell Lymphomas 2024.

Investigaciones Primarias

1. Van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981

phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010; 28 (17):2853-2858.
2. Dundar Y, Bagust a, Hounsome J, McLeod C, Boland a, Davis H, et al. Rituximab for the first-line treatment of stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. Health Technol Assess. 2009 Jun; 13 Suppl 1:23-8.
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25(5):579–86.
4. Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/ resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006; 108(10):3295- 3301.
5. Kanti R Rai, Stephan Stilgenbauer, Jon C Aster. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on Mar, 2019.)
6. Ministerio de Sanidad Politica Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. Bendamustina. Ficha Técnica. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72571/FT_72571.pdf
7. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. Br J Haematol. 2019;184 (4):524–35.
8. HAYES, Inc. First-Line treatment of non-Hodgkin lymphoma with bendamustine in combination with anti-cd20 antibodies. Lansdale: HAYES, Inc. Healthcare Technology Brief Publication. 2016
9. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(8):1081–93.
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 [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;17(1):57–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S1470- 2045(15)00447-7

11. Pavlovsky A, En A, De Hodgkin L. Nuevas drogas en Linfoma de Hodgkin: Brentuximab y Nivolumab: ¿pueden mejorar una historia ya exitosa? New drugs in Hodgkin Lymphoma: Can they make this story even better? Número Extraordin XXII Congr Oct. 2015; 19:114–21.
12. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. Br J Haematol. 2019; 184(4):524–35.
13. Friedberg JW. Progress in Advanced-Stage Follicular Lymphoma. J Clin Oncol 2018;36(23):2363–5. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.79.3083
14. EMA. Questions and answers on Levact and associated names 1(bendamustine hydrochloride, 2.5 mg / ml, powder for concentrate for solution for infusión). 2011; 1(July 2010):2009–10.
15. Cheson BD, Trask PC, Gribben JG, Dimier N, Kimby E, Lugtenburg PJ, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. Ann Hematol. 2017 Feb;96(2):253-259. doi: 10.1007/s00277-016-2878-5.