

Nota Técnica 20396

Data de criação: 29/10/2020 10:01:39

Data de conclusão: 29/10/2020 10:08:43

Paciente

Idade:

73 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Arambaré/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

4ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Leucemia linfocítica crônica.

CID:

C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

RITUXIMABE

Via de administração:

ENDOVENOSA/INTRAVENOSA

Posologia:

Rituximabe. Ciclo 1: 375 mg/m² no D1 e ciclos 2 a 6: 500 mg/m² no D1.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

06 mês(es)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA, entretanto, existem biossimilares disponíveis.

O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

RITUXIMABE

Laboratório:

CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA

Marca Comercial:

TRUXIMA

Apresentação:

RITUXIMABE 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

3.355,83

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

RITUXIMABE

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

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O rituximabe é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua sobre o antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros e está presente em mais de 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Com isso, o rituximabe inicia reações imunológicas que levarão à destruição das células B.

Uma revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou os riscos e benefícios do uso de anticorpos monoclonais anti-CD20 (entre eles o rituximabe) em comparação com nenhuma terapia adicional ou outras quimioterapias em pacientes com LLC, independentemente do estado da doença (8). Foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados (n=1763 pacientes), mas apenas cinco puderam ser incluídos nas duas metanálises separadas que foram realizadas. A qualidade dos estudos foi considerada como moderada a alta. Três destes estudos (n=1421) avaliaram a eficácia do rituximabe associado a quimioterapia comparado com a quimioterapia sem rituximabe. Os pacientes que receberam rituximabe apresentaram sobrevida global maior (HR 0,78; IC95% 0,62 a 0,98; P=0,03). O número necessário a tratar (NNT) para evitar uma morte foi de 12. Além disso, a sobrevida livre de progressão também foi

maior no grupo que recebeu rituximabe (HR 0,64; IC95% 0,55 a 0,74; P <0,00001). Em contrapartida, no braço de rituximabe ocorreram mais eventos adversos graves (grau 3 ou 4) (RR 1,15; IC95% 1,08 a 1,23; P <0,0001). O número necessário para causar um dano adicional (NNH) foi de 9. Cabe ressaltar que nenhum dos estudos incluídos nesta revisão sistemática avaliaram especificamente o cenário clínico do caso em tela e os resultados principais são oriundos de um estudo que avaliou a adição de rituximabe a fludarabina e ciclofosfamida (protocolo RFC) (9). Dessa forma, não podemos determinar que estes resultados são aplicáveis diretamente ao caso em tela.

Posteriormente a publicação desta revisão sistemática, um ensaio clínico avaliou o uso de rituximabe no esquema em que está sendo pleiteado neste processo e em cenário clínico semelhante (10). Foram randomizados 781 pacientes com LLC não tratada previamente e comorbidades significativas (avaliadas por meio de uma escala) para receber clorambucil em monoterapia, obinutuzumabe mais clorambucil ou rituximabe mais clorambucil. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão. Avaliando somente os braços de interesse para a matéria, o tratamento com rituximabe e clorambucil, em comparação com a monoterapia com clorambucil, aumentou as taxas de resposta e sobrevida livre de progressão: 16,3 vs. 11,1 meses (razão de risco para progressão ou morte de 0,44; IC95% 0,34 a 0,57; P <0,001). Em relação a sobrevida global, nenhum benefício significativo foi observado para o grupo rituximabe clorambucil em relação ao clorambucil sozinho (RR 0,66; IC95%, 0,39 a 1,11; P=0,11). As taxas de mortalidade dos dois grupos foram de 15% e 20%, respectivamente. Outros estudos de menor qualidade metodológica (ensaios de clínico de fase 2, estudos observacionais prospectivos) mostraram resultados semelhantes com taxas de resposta variando de 66% a 84%, com taxas de resposta completas de 8 a 26% (11-14).

Mais recentemente, uma metanálise em rede teve como objetivo avaliar a eficácia relativa das intervenções disponíveis comercialmente para o tratamento de primeira linha de pacientes com LLC que não seriam candidatos ao protocolo RFC, como o caso em tela (15). Os resultados demonstraram que neste grupo de pacientes o esquema preferencial (tendo como desfechos principais sobrevida livre de progressão e sobrevida global) é a associação de obinutuzumabe e clorambucil. A comparação da monoterapia com clorambucil ou da associação de rituximabe e clorambucil mostrou resultados semelhantes aos relatados no estudo acima.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

Há evidência científica de qualidade que a adição de rituximabe ao tratamento com clorambucil em pacientes com LLC que não sejam candidatos ao protocolo RFC aumenta a sobrevida livre de progressão e as taxas de resposta ao tratamento. Apesar de não haver evidências de aumento de sobrevida global, uma vez que a LLC é uma neoplasia em que os pacientes dificilmente serão curados e que virtualmente todos os pacientes terão recidivas, o período ganho de sobrevida livre de progressão de doença é desfecho relevante. Colocando ainda a

evidência científica sob luz dos dados do paciente em tela, temos o fato de que o paciente já está em tratamento com este esquema terapêutico, restando apenas metade dos ciclos (três) para que este seja concluído.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. Tees MT, Flinn IW. [Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. Expert Rev Hematol. 2017;10\(2\):137–46.](#)
2. Rozman C, Montserrat E. [Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333\(16\):1052–7.](#)
3. Marti GE, Faguet G, Bertin P, Agee J, Washington G, Ruiz S, et al. [CD20 and CD5 expression in B-chronic lymphocytic leukemia. Ann N Y Acad Sci. 1992;651\(1\):480–3.](#)
4. Tsang M, Parikh SA. [A concise review of autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12\(1\):29–38.](#)
5. Rai KR, Stilgenbauer S. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. UpToDate 2020 [Acesso em 06/05/2020]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia>
6. Städler N, Shang A, Bosch F, Briggs A, Goede V, Berthier A, et al. A systematic review and network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of interventions for unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *Adv Ther.* 2016;33(10):1814–30.
7. Autore F, Innocenti I, Corrente F, Del Principe MI, Rosati S, Falcucci P, Fresa A, Conte E, Limongiello MA, Renzi D, De Padua L, Andriani A, Pisani F, Cimino G, Tafuri A, Montanaro M, Mauro FR, Del Poeta G, Laurenti L. Front-Line Therapy for Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Bendamustine Plus Rituximab or Chlorambucil Plus Rituximab? Real-Life Retrospective Multicenter Study in the Lazio Region. *Front Oncol.* 2020 Jun 10;10:848.
8. Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11(11):CD008079.
9. [Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2010;376\(9747\):1164–74.](#)
10. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014 Mar 20;370(12):1101-10.
11. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol.* 2014; 32(12):1236-1241.
12. Foà R, Del Giudice I, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol.* 2014; 89(5):480-486.
13. Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. Updated survival analysis from the CLL11 study:

obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. Abstract ASH 2015. Blood. 2015;126:1733.

14. Laurenti L, Vannata B, Innocenti I, et al. Chlorambucil plus rituximab as front-line therapy in elderly/unfit patients affected by B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a single-centre experience. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013;5(1):e2013031.

15. Städler N, Shang A, Bosch F, Briggs A, Goede V, Berthier A, Renaudin C, Leblond V. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Adv Ther. 2016 Oct;33(10):1814-1830.

16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA174.]Published date: 22 July 2009. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174/chapter/1-Guidance>

17. Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-mabthera-fullsubmission-54009/>

18. Paquete AT, Miguel LS, Becker U, Pereira C, Pinto CG. Cost-Effectiveness Analysis of Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia in Portuguese Patients who are Unsuited for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. Appl Health Econ Health Policy. 2017 Aug;15(4):501-512.

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico que informa ser portador de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) diagnosticada em março de 2020. Em consequência da doença tem alterações no hemograma (linfocitose, anemia), aumento dos gânglios linfáticos (adenomegalias) e aumento do baço (esplenomegalia). Iniciou tratamento em março de 2020, com clorambucil e, em junho de 2020, foi adicionado rituximabe ao tratamento. Realizou o primeiro ciclo em junho e o segundo ciclo em julho. Havia plano de manter o uso dos medicamentos, mas em agosto, por complicação infecciosa, o paciente não pode receber o tratamento. Em setembro fez o terceiro ciclo de tratamento. Tem plano de um total de seis ciclos, ou seja ainda precisa de três ciclos de rituximabe para completar o tratamento. Ainda segundo laudo médico, a não utilização do rituximabe pode levar a progressão da doença e complicações da mesma. Como comorbidades o paciente apresenta hipertensão arterial sistêmica e estenose aórtica grave, fazendo uso de losartana, hidroclorotiazida e metoprolol.

O Linfoma Linfocítico de Pequenas Células, ou a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), frequentemente consideradas diferentes apresentações clínicas da mesma doença, são as neoplasias hematológicas mais comuns na terceira idade, de característica indolente e que mais frequentemente requerem apenas vigilância ativa sem a necessidade de intervenções (1). A LLC caracteriza-se pela proliferação e consequente acúmulo de linfócitos B no sangue, na medula óssea e em gânglios linfáticos (2,3). Embora assintomática em cerca de metade dos casos, pacientes sintomáticos podem apresentar febre, perda de peso, sudorese noturna, anemia e plaquetopenia significativas, além de aumento dos gânglios linfáticos e

esplenomegalia (4). Esses pacientes são considerados imunossuprimidos pela sua doença e apresentam maior risco de infecções. Cabe salientar que a LLC é considerada uma doença incurável, mas pode ser controlada através de tratamento quimioterápico e de suporte adequados (5).

Atualmente, existem múltiplas opções farmacológicas para o tratamento de LLC, cuja indicação depende do estadiamento da doença, da sintomatologia do paciente, de marcadores genéticos e da resposta a terapêuticas previamente empregadas (1). No âmbito do Ministério da Saúde, não encontramos recomendação específica para o tratamento da LLC. Na literatura, recomenda-se usualmente o esquema R-FC (rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida) como primeira linha de tratamento a pacientes com doença ativa, sem deleções TP53, relativamente jovens (menos de 65 anos) e sem comorbidades maiores (1,6). Em pacientes mais idosos ou com comorbidades esse tratamento é menos tolerado. Nestes casos, uma opção adequada em é o clorambucil que, como agente único, é bem tolerado, mas com taxas de resposta modestas (31 a 72%) e com uma minoria dos pacientes alcançando remissão completa (0 a 7%) (7).