

Nota Técnica 20635

Data de criação: 05/11/2020 10:04:37

Data de conclusão: 05/11/2020 10:16:55

Paciente

Idade:

55 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Teutônia/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Lajeado

Diagnóstico

Diagnóstico:

Leucemia linfocítica crônica.

CID:

C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

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

Laudo médico e exames laboratoriais, anatomopatológico e imuno histoquímico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

VENETOCLAX + RITUXIMABE

Via de administração:

ORAL / INTRAVENOSA

Posologia:

Venetoclax 400 mg VO 1x dia por 24 meses.

Rituximabe 600 mg IV 1x por mês por 6 meses.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

24 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:

VENETOCLAX + 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:Venetoclax:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Rituximabe:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista supracitada, entretanto, existem biossimilares disponíveis.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

VENETOCLAX + RITUXIMABE

Laboratório:

VENETOCLAX - ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

Marca Comercial:

VENETOCLAX - Venclexta®

Apresentação:

VENETOCLAX 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120 / RITUXIMABE 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML / RITUXIMABE 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 FA VD TRANS X 10 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

33.212,27

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

VENETOCLAX + 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:

VENETOCLAX + RITUXIMABE

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 (7). Trata-se de um anticorpo monoclonal geneticamente modificado para reconhecer o antígeno CD20, presente nas células B, cuja proliferação encontra-se alterada na LLC. A ligação do rituximabe ao antígeno CD20 dos linfócitos B desencadeia a apoptose (morte) dos linfócitos B. Por sua vez, o venetoclax é um inibidor oral, seletivo, da proteína BCL-2. Esta proteína impede o processo natural de morte das células do câncer, ou processo de autodestruição, chamado de apoptose, e está patologicamente superexpressa, sendo fundamental para a sobrevivência das células de LLC (5).

A principal evidência da associação destes dois fármacos veio do estudo MURANO (n = 389), um ensaio clínico controlado randomizado de fase III, multicêntrico, aberto, paralelo (8). Incluiu pacientes com 18 anos ou mais com leucemia linfocítica crônica recidivante ou refratária e comparou venetoclax mais rituximabe (n = 194) com bendamustina mais rituximabe (n = 195). Os pacientes também precisavam apresentar um status de desempenho do Eastern

Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1, e função de medula óssea, renal e hepática adequadas. Os pacientes recebiam venetoclax por até 2 anos (a partir do dia 1 do ciclo 1) mais rituximabe pelos primeiros 6 meses (grupo venetoclax-rituximabe) ou bendamustina mais rituximabe por 6 meses (grupo bendamustina-rituximabe). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador.

Após um período médio de acompanhamento de 23,8 meses, a taxa de sobrevida livre de progressão foi significativamente maior no grupo venetoclax-rituximabe (32 eventos de progressão ou morte em 194 pacientes) do que no grupo bendamustina-rituximabe (114 eventos em 195 pacientes); as taxas de sobrevida livre de progressão em 2 anos foram de 84,9% e 36,3%, respectivamente (razão de risco para progressão ou morte, 0,17; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,11 a 0,25; $P < 0,001$). Este benefício foi confirmado por uma avaliação de comitê de revisão independente de sobrevida livre de progressão e outros desfechos de eficácia secundários. A taxa de sobrevida geral também foi maior no grupo venetoclax-rituximabe do que no grupo bendamustina-rituximabe, com taxas de 24 meses de 91,9% e 86,6%, respectivamente (razão de risco, 0,48; IC95%, 0,25 a 0,90). A taxa de neutropenia de grau 3 ou 4 foi maior no grupo de venetoclax-rituximabe do que no grupo de bendamustina-rituximabe, mas as taxas de neutropenia febril de grau 3 ou 4 e infecções foram menores com venetoclax do que com bendamustina.

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:

Não favorável

Conclusão:

A parte autora pleiteia receber venetoclax associado a rituximabe para o tratamento de leucemia linfocítica crônica (LLC) tratado em 2003 com quimioterapia que precisou ser suspensa por toxicidade. Existe um ensaio clínico randomizado controlado por terapia ativa (bendamustina mais rituximabe) demonstrando maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com LLC recidivante ou refratária.

A despeito do resultado favorável em relação à eficácia, não encontramos análises econômicas para a realidade brasileira. O medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Agências de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, recomendam o seu uso apenas mediante acordo de redução de preço. É razoável ponderar que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento também não seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados.

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. Abdulla NE, Ninan MJ, Markowitz AB. Rituximab. *BioDrugs.* 2012;26(2):71–82.
8. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA561]. Published date: 27 February 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/chapter/1-Recommendations>
10. 6. Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/venetoclax-venclxyto-full-smc2166/>
11. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Venclexta in combo Rituximab for Chronic Lymphocytic Leukemia. Disponível em <https://www.cadth.ca/venclexta-combo-rituximab-chronic-lymphocytic-leukemia-details>

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 laudos médicos informando ser portador de leucemia linfocítica crônica. Foi tratado inicialmente com clorambucil e fludarabina em 2003, sendo esses suspensos por toxicidade. Não há informações no processo acerca de outros tratamentos que o paciente tenha sido submetido. Atualmente, apresenta evolução da doença com aumento rápido de adenopatias múltiplas, emagrecimento e plaquetopenia. Neste contexto é pleiteado o tratamento com rituximabe e venetoclax.

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 LCC, 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). Diferentemente de outras neoplasias, pacientes diagnosticados com LCC não são curados com terapia convencional - ou seja, eventualmente, apresentarão progressão da doença (5). Tendo em vista que virtualmente todos os pacientes terão recidivas, avalia-se a eficácia do tratamento por meio da resposta inicial, completa ou parcial, e do período ganho de sobrevida livre de progressão de doença. Em caso de boa resposta terapêutica, pode-se inclusive realizar retratamento com os mesmos esquemas anteriores (5).