Nota Técnica 3616

Data de conclusão: 28/05/2020 11:11:54

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Triunfo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 3616

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica em quadro progressivo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exames laboratoriais (hemograma completo, dosagem de imunoglobulinas séricas e eletroforese de proteínas por capilaridade).

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Obinutuzumabe

Via de administração: INTRAVENOSA

Posologia: Obinutuzumabe 1000mg, IV a cada quatro semanas (1 mês) pelo período total de quatro meses - ou seja, quatro ampolas de obinutuzumabe.

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: 4 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: Obinutuzumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador do SUS é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Obinutuzumabe

Laboratório: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

Marca Comercial: GAZYVA

Apresentação: 1000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 16.524,49

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Obinutuzumabe

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Obinutuzumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal que se liga diretamente no antígeno CD20, expresso pelas células B malignas e não-malignas, características da LLC, induzindo morte celular. Com o objetivo de avaliar sua eficácia como primeira linha de tratamento da LLC, foi realizado um ensaio clínico randomizado (NCT01010061), de fase 3, aberto, internacional, multicêntrico (12). O estudo foi organizado em dois estágios. No primeiro, 781 pacientes foram randomizados (1:2:2) em três grupos: clorambucil em monoterapia (n=118), obinutuzumabe+clorambucil (n=238) e rituximabe+clorambucil (n=233). No segundo estágio, os pacientes foram randomizados em dois grupos (1:1): obinutuzumabe+clorambucil (n=333) e rituximabe+clorambucil (n=330). O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão da doença. A adição da terapia biológica, tanto com obinutuzumabe quanto com rituximabe, foi associada a melhora significativa na sobrevida média livre de progressão de doença em comparação com o clorambucil em monoterapia (26,7 meses com obinutuzumabe+clorambucil vs. 11,1 meses com clorambucil em monoterapia; RR=0,18, IC95% 0,13-0,24, P<0,001) (12). Em acréscimo, foi observado aumento significativo da sobrevida livre de progressão da doença em pacientes tratados com obinutuzumabe+clorambucil em comparação com rituximabe+clorambucil (26,7 vs. 15,2 meses; RR=0,39, IC95% 0,31-0,49; P<0,001). O tratamento com obinutuzumabe+clorambucil reduziu a taxa de mortalidade dos pacientes em comparação com a monoterapia com clorambucil (9% vs. 20%; RR=0,41, IC95% 0,23-0,74; P = 0,002); contudo, não foi verificada diferença de mortalidade entre os grupos manejados com obinutuzumabe+clorambucil e rituximabe+clorambucil (8% vs. 12%, respectivamente; RR=0,66, IC95% 0,41-1,06; P=0,08) (12). A qualidade de vida dos pacientes não diferiu entre os grupos manejados com terapias biológicas em comparação com clorambucil em monoterapia.

Publicada em 2020, uma revisão sistemática acerca de novas opções terapêuticas para manejo de LLC encontrou oito ensaios clínicos randomizados de fase 3 incluindo pacientes com LLC refratária (15). Obinutuzumabe não estava entre as medicações avaliadas nesse contexto. Ou seja, por meio de ensaios clínicos randomizados de fase 3, foi estudado exclusivamente em pacientes com LLC sem tratamentos prévios. Encontramos apenas um ensaio clínico não controlado de fase 1 e 2, publicado em 2014, que avaliou a segurança e a eficácia do uso de obinutuzumabe em monoterapia em um total de 33 pacientes diagnosticados com LLC recidivante (16). Verificou-se a média de sobrevida livre de progressão de doença de 10,7 meses. Este estudo apresenta diversas limitações metodológicas, a mais significativa sendo o fato de não ter um grupo comparador. Seu uso para embasar tomada de decisão clínica não é adequado.

No ensaio clínico já citado, os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo utilizando obinutuzumabe+clorambucil quando comparado a clorambucil em monoterapia (73% vs. 50%)

(12). Em especial, neutropenia clinicamente importante (35% vs. 16%) e reações no local de infusão (21% vs. 0%). Efeitos adversos também ocorreram mais frequentemente em pacientes em uso de obinutuzumabe+clorambucil em comparação com rituximabe+clorambucil (70% vs. 55%). Com destaque novamente a reações no local de infusão (20% vs. 4%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: O obinutuzumabe é produzido sob o nome comercial de Gazyva® pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos SA. Em pesquisa na tabela CMED no dia 06/05/2020, o custo de um frasco com 1000 mg para infusão endovenosa era de R\$ 16.524,49. De acordo com a posologia prescrita no processo, o custo total do tratamento foi de R\$ 66.097,96.

Um estudo brasileiro avaliou a custo-efetividade do obinutuzumabe+quimioterapia comparado à quimioterapia em pacientes diagnosticados com LLC sem tratamento prévio no contexto do Sistema Único de Saúde (20). Fez-se uso da sobrevida livre de progressão de doença e sobrevida global fornecidos pelo ensaio clínico randomizado descrito acima (12). A adição de obinutuzumabe à quimioterapia resultou em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 32.477 por ano de vida livre de progressão e R\$ 52.252 por ano de vida ganho. Dessa forma, a combinação obinutuzumabe+quimioterapia pode ser considerada custo-efetiva em pacientes sem tratamentos prévios, o que não é a situação clínica do caso em tela. Não encontramos estudos que avaliaram a custo-efetividade do obinutuzumabe no contexto clínico que está sendo avaliado nesta nota técnica.

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

Conclusão

Tecnologia: Obinutuzumabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existe evidência de boa qualidade metodológica sustentando o uso de obinutuzumabe para o tratamento da LLC recidivante. Essa indicação também não está prevista em bula e, apesar desse medicamento ser mencionado como uma alternativa em consensos internacionais, ele é considerado não preferencial. Ademais, a posologia prescrita é diversa da recomendada pela literatura. Posto isso, cabe reconhecer que a demanda por tratamento da doença ativa é genuína e falta à parte autora acesso à atenção especializada do Sistema Único de Saúde. Nesse sentido, com os dados clínicos disponíveis para a produção desta Nota Técnica, a solicitação de consulta especializada no GERCON para consulta em Oncologia Hematologia Adulto teve a prioridade aumentada e, em paralelo, enquanto aguarda agendamento, será buscada uma avaliação inicial em hematologia na rede pública de prestadores hospitalares do interior.

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. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia. *UpToDate* 2020 [Acesso em 06/05/2020]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-chronic-lymphocytic-leukemia>

6. Stadler 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. 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>

8. Molica S, Giannarelli D, Shanafelt TD. Comparison of venetoclax plus rituximab with B-cell receptor inhibitors in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network Meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(4):955–8.

9. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 4.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 [Acesso em 05/05/2020]. Disponível em <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/2/article-p185.xml>

10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. [25/04/2020]. Disponível em: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers>

11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento Gazyva® (obinutuzumabe) [Internet]. 2015 [22/04/2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

12. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101–10.

13. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013 [22/04/2020]. Disponível em: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/>

14. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13(2):19.

15. Farooqui AA, Ashraf A, Farooq TB, Anjum A, ur Rehman S, Akbar A, et al. Novel targeted therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia in elderly patients. A systematic review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020.

16. Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy M-S, Morschhauser F, Leblond V, Dupuis J, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood J Am Soc Hematol.* 2014;124(14):2196–202.

17. Soares PCD, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema nico de Saúde. *Cad Saúde Pública.* 2017;33:e00040717.

18. Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(4):329–33.

19. Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. *J Bras Econ Saúde.* 2016;8(1):58–60.

20. Ho RS, Rufino C, Tsuchiya CT, Biondo JML, Alves MRD. Análise de custo-efetividade de

obinutuzumabe associado à quimioterapia para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfóide crônica não elegíveis ao tratamento baseado em fludarabina na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). J Bras Econ Saúde Impr. 2017;9(1): 41-48.

NatJus Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Não existe evidência de boa qualidade metodológica sustentando o uso de obinutuzumabe para o tratamento da LLC recidivante. Essa indicação também não está prevista em bula e, apesar desse medicamento ser mencionado como uma alternativa em consensos internacionais, ele é considerado não preferencial. Ademais, a posologia prescrita é diversa da recomendada pela literatura. Posto isso, cabe reconhecer que a demanda por tratamento da doença ativa é genuína e falta à parte autora acesso à atenção especializada do Sistema Único de Saúde. Nesse sentido, com os dados clínicos disponíveis para a produção desta Nota Técnica, a solicitação de consulta especializada no GERCON para consulta em Oncologia Hematologia Adulto teve a prioridade aumentada e, em paralelo, enquanto aguarda agendamento, será buscada uma avaliação inicial em hematologia na rede pública de prestadores hospitalares do interior.