

# Nota Técnica 65150

Data de conclusão: 17/02/2022 16:04:12

## Paciente

---

**Idade:** 61 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Morro Redondo/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Pelotas

## Tecnologia 65150

---

**CID:** C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

**Diagnóstico:** Leucemia linfocítica crônica

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico; exames laboratoriais.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** RITUXIMABE

**Via de administração:** EV

**Posologia:** Rituximabe 500mg, aplicar 500mg ev a cada 28 dias por 6 ciclos (seis frascos)  
Rituximabe 100mg, aplicar 400mg ev a cada 28 dias por 6 ciclos (vinte e quatro frascos)

**Uso contínuo?** Sim

**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?** Sim

**O medicamento está incluído em:** RENAME

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia: -**

## **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. Com isso, o rituximabe inicia reações imunológicas que levarão à destruição das células B. Em bula, consta liberação para uso em Linfoma Não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B, linfoma folicular, e na leucemia linfocítica crônica (8).

Uma revisão sistemática do grupo Cochrane, publicada em 2012, 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 (9). 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 associado ao esquema quimioterápico apresentaram sobrevida global maior (Razão de riscos/RR 0,78; IC95% 0,62 a 0,98; P=0,03) em relação àqueles que receberam apenas a quimioterapia. Além disso, a sobrevida livre de progressão também foi maior no grupo que recebeu rituximabe (RR 0,64; IC95% 0,55 a 0,74; P <0,00001). Em contrapartida, no grupo submetido ao rituximabe ocorreram mais eventos adversos graves (grau 3 ou 4) (Risco Relativo 1,15; IC95% 1,08 a 1,23; P <0,0001).

Cabe destacar um dos estudos incluídos na revisão, que avaliou especificamente a associação do rituximabe à fludarabina e a ciclofosfamida (protocolo RFC) em pacientes com LLC previamente tratados com outros esquemas terapêuticos, o pivotal REACH TRIAL (10). Trata-se de estudo aberto, de fase 3, que randomizou 522 pacientes para receber seis ciclos de rituximabe mais fludarabina e ciclofosfamida (RFC) ou seis ciclos de fludarabina e ciclofosfamida isolada (FC). Após um tempo mediano de acompanhamento, de 25 meses, o rituximabe melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão (RR 0,65; P<0,001; mediana de 30,6 meses para RFC versus 20,6 meses para FC). Outros desfechos secundários também foram favoráveis ao grupo RFC; cabe comentar que apesar de não ter havido significância na análise de sobrevida global, essa análise fica limitada no curto prazo pela baixa mortalidade das coortes (como esperado para a doença) e no longo prazo pelo cruzamento, após o final do estudo, dos pacientes do grupo FC para tratamento com RFC. Ainda, sendo a LLC 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 um desfecho relevante.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumento da taxa de resposta, aumento da sobrevida livre de progressão.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** Há evidência de boa qualidade de que a adição de rituximabe ao esquema com fludarabina e ciclofosfamida aumenta taxa de resposta ao tratamento e tempo livre de progressão da doença. Ainda, avaliações econômicas de agências internacionais apontam que o fármaco pode ser um perfil de custo-efetividade aceitável, e rituximabe já está incorporado ao SUS para outras neoplasias.

**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. 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. Ne A, Mj N, Ab M. Rituximab: current status as therapy for malignant and benign hematologic disorders. *Biodrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 1o de abril de 2012;26(2):71–82.

9. 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.

10. Robak, Tadeusz et al. “Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia.” *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 28,10 (2010): 1756-65. doi:10.1200/JCO.2009.26.4556

11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA193]. Published: 28 July 2010. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta193>.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Segundo laudo médico, corroborado por exames complementares anexados ao processo, o paciente apresenta diagnóstico de leucemia linfocítica crônica desde 2013. Em 2016 apresentou pela primeira vez necessidade de tratamento, tendo sido utilizado esquema com Clorambucil e Prednisona. Em 2020 realizou novo ciclo do mesmo esquema terapêutico, sendo o último ciclo encerrado em fevereiro deste ano, sem resposta satisfatória. O paciente apresenta também Anemia Hemolítica Autoimune, tendo recebido tratamento com pulsoterapia de corticóide, sem resposta satisfatória. O laudo descreve ainda que a esplenectomia, considerada como opção terapêutica de segunda linha, não é indicada no caso em tela pelo alto risco do procedimento. Nesse cenário, pleiteia recebimento de rituximabe para uso em associação com Fludarabina e Ciclofosfamida (protocolo RFC, sendo que os dois outros fármacos estão disponíveis no SUS).

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 [\(1,6\)](#). 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%) [\(7\)](#).