

Nota Técnica 66875

Data de conclusão: 07/03/2022 13:44:27

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Ivorá/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 66875

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e laudos de exames complementares.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RITUXIMABE

Via de administração: IV

Posologia: rituximabe 500 mg e 100 mg. Aplicar 700 mg IV no D1 do primeiro ciclo e 940 mg IV no D1 do segundo ao sexto ciclo, com intervalo de 28 dias. Num total de 6 ciclos necessita de: 11 ampolas de rituximabe 500 mg e 2 ampolas de rituximabe 100 mg.

Uso contínuo? -

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 de origem humana/murina que se liga de maneira específica ao antígeno CD20 expresso pelas células malignas do linfoma, assim como dos linfócitos B saudáveis (3).

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. Foram selecionados sete ensaios clínicos randomizados (1.763 pacientes), mas apenas cinco puderam ser incluídos nas duas metanálises separadas que foram realizadas. A qualidade dos estudos foi considerada 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), com um 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), com um 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). Dessa forma, não podemos determinar que estes resultados são aplicáveis diretamente ao caso em tela (4).

Dentre os diversos protocolos baseados na associação do anticorpo anti-CD20 com diferentes regimes de quimioterapia, a parte autora visa a solicitação do rituximab para realizar terapia combinada com o agente alquilante clomrabucil. Este protocolo é indicado principalmente para pacientes que apresentam comorbidades e não são candidatos a receber quimioterapia mais intensiva como o R-FC (1, 2).

Um estudo de fase II avaliou 100 pacientes com idade mediana de 70 anos que receberam rituximabe na dose de 375 mg/m² no D1 do ciclo 1, e de 500 mg/m² no D1 dos ciclos 2 a 6, em associação com o alquilante oral clorambucil. Neste estudo a taxa de resposta geral foi de 84%, sendo 10% a taxa de resposta completa. A duração de resposta mediana foi de 21,2 meses (IC 95% 18,1 a 24,9 meses) e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 23,5 meses (IC 95% 16,4 a 25,8 meses) (5).

Um ensaio clínico randomizado, de fase III, aberto, internacional, avaliou o uso da associação de rituximabe com clorambucil em comparação com obinutuzumabe em combinação com o alquilante e clorambucil em monoterapia (6). A adição dos anticorpos monoclonais (rituximab e obinutuzumab) ao esquema com alquilante oral (clorambucil), foi associada a melhora significativa na sobrevida 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; HR 0,18; IC95% 0,13 a 0,24; $P<0,001$). 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; HR 0,39; IC95% 0,31 a 0,49; $P<0,001$). O tratamento com rituximabe+clorambucil não reduziu a taxa de mortalidade dos pacientes em comparação com a monoterapia com clorambucil, em que pese, pacientes que receberam clorambucil em monoterapia poderiam fazer cross over e receber obinutuzumabe após 6 meses de tratamento sem resposta - o que poderia subestimar a magnitude do efeito da terapia combinada quando comparada com o alquilante em monoterapia. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos manejados com obinutuzumabe+clorambucil e rituximabe+clorambucil (8% vs. 12%, respectivamente; HR 0,66; IC95% 0,41 a 1,06; $P=0,08$). A qualidade de vida dos pacientes não diferiu entre os grupos manejados com terapias biológicas em comparação com clorambucil em monoterapia (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A adição de rituximabe a quimioterapia em primeira linha mostrou-se efetiva no tratamento da LLC em diferentes contextos (4–6), inclusive, no apresentado no caso em tela. 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. Ademais trata-se de estratégia custo-efetiva sob perspectiva de sistema de saúde que apresenta algumas semelhanças quando comparados ao Sistema Único de Saúde brasileiro (7).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745–60.
2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019 Nov;94(11):1266–87.
3. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Aug 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result
4. Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, et al. Rituximab, ofatumumab and

[other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD008079.](#)

5. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Apr 20;32(12):1236–41.

6. 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 Mar 20;370(12):1101–10.

7. 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 Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017 Aug;15(4):501–12.

8. Guidance I Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia I Guidance I NICE [Internet]. NICE; [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174/chapter/1-Guidance>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente do sexo feminino de 68 anos, que, com base em laudos e exames complementares, é portadora de Leucemia Linfocítica Crônica, classificada como Binet C (1), que apresenta indicação de terapêutica em primeira linha por plaquetopenia 78,000/mcL e esplenomegalia (baço de 17,7 cm e 18 cm em duas medidas diferentes). A parte autora pleiteia terapia combinada com Clorambucil e Rituxumab.

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia maligna de linfócitos B maduros caracterizada por linfocitose (contagem absoluta de linfócitos $> 5000 \times 10^9/L$), que pode ser acompanhada por anemia, plaquetopenia, sintomas constitucionais e linfonomegalias. É uma doença indolente, o que significa que nem sempre requer tratamento e muitas vezes uma conduta expectante está indicada. Cabe salientar que a LLC é a neoplasia hematológica mais comum na terceira idade e é considerada uma doença incurável, mas que pode ser controlada por meio de tratamento quimioterápico e de suporte adequados (1,2).

A indicação de tratamento em 1ª e 2ª linha, conforme consenso internacional de especialistas, requer a presença critérios de doença 'em atividade', a saber: hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ ou plaquetas $< 100 \times 10^9 / L$ (mantendo tendência de queda - muitos casos mantêm plaquetometrias estáveis por longos períodos, de maneira que muitos pacientes não necessitam tratamento), esplenomegalia (palpável $> 6 \text{ cm}$ abaixo do gradil costal esquerdo), linfonodos muito aumentados ($> 10 \text{ cm}$ no maior eixo), linfocitose progressiva (aumento em 50% após 2 meses, ou aumento em 100% em 6 meses), complicações auto-imunes (anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica imune), acometimento extranodal sintomático, sintomas constitucionais (perda de peso $> 10\%$ em 6 meses, fadiga com ECOG 2 ou maior, febre $> 38^\circ\text{C}$ por 2 ou mais semanas, sudorese noturna com duração $> 1 \text{ mês}$) (1,2).