

Nota Técnica 75139

Data de conclusão: 06/05/2022 16:39:49

Paciente

Idade: 42 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 75139

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica

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

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 endovenoso 1000mg à cada 28 dias, durante 6 ciclos, totalizando 6 aplicações.

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? Não

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 e transplante alogênico de medula óssea. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 3.476,72

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). Entre os efeitos adversos preocupantes relacionados ao Rituximabe estão as reações infusionais, hipogamaglobulinemia (deficiência de anticorpos), neutropenia e leucoencefalopatia multifocal progressiva (esta relacionada ao uso de repetidas doses por tempo prolongado) (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 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) de 9. Cabe ressaltar que os resultados principais são oriundos de um estudo que avaliou a adição de rituximabe a fludarabina e ciclofosfamida (protocolo R-FC) (4). Conclui-se portanto que há benefício na associação do anticorpo monoclonal a esquema de tratamento dito 'intensivo'.

No cenário da doença recaída e refratária, não encontramos estudos de intervenção em revisão da literatura. No entanto existem reportes disponíveis pertinentes ao seguimento observacional de estudos que avaliaram a eficácia do esquema R-FC em primeira linha e os esquemas terapêuticos de resgate que foram subsequentemente empregados (5,6). No estudo conduzido por Tam e colaboradores, após seguimento mediano de 142 meses de 300 pacientes com LLC/LLPC tratados com R-FC em primeira linha, foram observadas 168 progressões (5). Dos 136 pacientes avaliados para seguimento após primeira progressão, o tempo mediano entre progressão e indicação de tratamento foi de 5 meses. Entre pacientes que apresentaram remissões duradouras (> 3 anos) após primeira linha com R-FC, a sobrevida geral mediana após progressão foi maior (63 meses vs. 13 meses). Os pacientes descritos neste reporte receberam diferentes linhas de terapia de resgate (R-FC, Alemtuzumabe, Lenalidomida, etc.), sendo que 60 pacientes receberam novamente 'desafio' terapêutico com R-FC. Entre estes pacientes a sobrevida geral em 5 anos foi de 86% e a taxa de resposta completa foi 18% (5). Por se tratar de estudo observacional, os dados a respeito da eficácia do re-tratamento com R-FC são altamente sujeitos a viés de seleção, é razoável supor que os pacientes que receberam este tratamento eram mais jovens, apresentaram menos infecções e complicações durante o primeiro curso de tratamento e apresentaram remissões mais

duradouras (5). Estudo observacional alemão que contou com dados agrupados do seguimento de pacientes previamente arrolados em 5 estudos randomizados prévios (6). Neste estudo, entre os 1558 pacientes avaliados, 704 apresentaram progressão que necessitou de terapia de segunda linha, sendo que 71 pacientes repetiram em 2ª linha o que foi administrado em 1ª linha. Entre os pacientes 're-tratados' a sobrevida mediana foi de 82,3 meses e a sobrevida livre de progressão foi de 17 meses.

Estudo de fase II, entre pacientes com LLC em situação de recaída avaliou a adição de Rituximabe a tratamento com poliquimioterapia FCM (fludarabina, ciclofosmida e mitoxantrone) de maneira randomizada (7). Neste estudo, os pacientes que receberam o anticorpo monoclonal anti-CD20 apresentaram curvas de sobrevida geral e sobrevida livre de progressão sobreponíveis apesar de apresentarem taxas de resposta geral e reposta completas maiores (7). Como risco de viés aleatório está o amostra exígua de pacientes (52 arrolados) o que impede conclusões maiores principalmente acerca dos resultados 'neutros' do estudo.

Já estudo de fase III conduzido por Robak e colaboradores, avaliou FC vs R-FC entre pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica previamente tratada (8). Este estudo contou com 542 pacientes, e foi demonstrado aumento da sobrevida livre de progressão mediana (20,6 vs 30,6 meses) com hazard ratio para progressão ou óbito 0,65 (IC95% 0,51-0,82), além de mediana de duração de resposta maior no grupo intervenção (27,7 meses vs 39,6 meses). Não houve diferença estatisticamente significativa no desfecho sobrevida geral.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e duração da remissão maior.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A parte autora apresentou controle adequado da doença após primeira linha com protocolo R-FC por um período de 7 anos e atualmente apresenta quadro de recaída com plaquetopenia. Recomendações e consensos de especialistas ratificam a repetição da terapia empregada em primeira linha para pacientes que permaneceram livres de progressão por um período mínimo de 36 meses. Evidência clínica oriunda de estudos observacionais demonstra melhores desfechos para pacientes com remissões mais longas após a primeira linha, além disso evidência de estudo de boa qualidade demonstra benefício em sobrevida livre de progressão na adição de Rituximabe a esquema de quimioterapia convencional também entre pacientes com LLC em recaída.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. novembro de 2019;94\(11\):1266–87.](#)

2. 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*. 21 de junho de 2018;131(25):2745–60.
3. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2021]. Disponível em: 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*. 14 de novembro de 2012;11:CD008079.
5. Tam CS, O'Brien S, Plunkett W, Wierda W, Ferrajoli A, Wang X, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood*. 13 de novembro de 2014;124(20):3059–64.
6. Cramer P, Isfort S, Bahlo J, Stilgenbauer S, Döhner H, Bergmann M, et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. novembro de 2015;100(11):1451–9.
7. Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, Pettitt A, Sayala HA, Rawstron AC, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. março de 2011;152(5):570–8.
8. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1o de abril de 2010;28(10):1756–65.
9. 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*. agosto de 2017;15(4):501–12.
10. 1 Guidance | Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 13 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174/chapter/1-Guidance>
11. rituximab (MabThera) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 28 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-mabthera-fullsubmission-54009/>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora é paciente de 40 anos portador de Leucemia Linfocítica Crônica desde 2013. Apresentou primeira indicação de tratamento em 2014 quando fez regime de tratamento R-FC (Rituximabe, Fludarabina e Ciclofosfamida). Conforme laudo médico, após 7 anos sem tratamento, paciente apresenta novamente sinais de atividade da doença e 'plaquetopenia refratária', de maneira que pleiteia tratamento de segunda linha novamente com Rituximabe a ser associado com Fludarabina e Ciclofosfamida.

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 linfonodomegalias. 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 mantém 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-ímmunes (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 $> 1 \text{ mês}$) [\(1,2\)](#).