Nota Técnica 85214

Data de conclusão: 18/07/2022 15:04:24

Paciente

Idade: 45 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/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 85214

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, hemogama completo, descrição de esplenomegalia

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 500 mg – 12 frascos, aplicar 990 mg por via endovenosa a cada 28 dias por 6 ciclos

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. 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 eventos adversos relacionados ao uso de Rituximabe estão as reações infusionais, neutropenia e hipogamaglobulinemia adquirida (associada com infecções sinopulmonares recorrentes).

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’.

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 (IC95% 18,1 a 24,9 meses) e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 23,5 meses (IC95% 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 (rituximabe e obinutuzumabe) 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). Conclui-se também que a adição de rituximab tem impacto positivo na associação com quimioterapia 'menos intensa'.
Baseado nos dados da prescrição médica e após consulta à tabela CMED em abril de 2022, foi elaborada a tabela acima estimando o custo total do tratamento. Dentre as diversas formulações de rituximabe disponíveis hoje no país, a Truxima® é a que apresenta o menor preço.
Em estudo portugês de custo efetividade, a terapia combinada R-Clorambucil quando comparado com clorambucil apresentou uma razão de custo efetividade incremental de € 25.315,00 e € 22.528,00 por QALY e ano de vida ganho, respectivamente. Ambos os RCEI foram considerados aceitáveis dentro da realidade do país Europeu (7).
O relatório do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o tratamento com rituximabe em combinação com outros agentes quimioterápicos, fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da LLC. Cabe ressaltar que este relatório é de 2009 (8). Na Escócia, o Scottish Medicines Consortium (SMC) apresentou um relatório semelhante (9). A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá não divulgou relatórios sobre o uso de rituximabe nesse cenário.

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

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). Há evidência científica de qualidade que a adição de rituximabe ao tratamento padrão de primeira linha para LLC, como no protoclo R-FC, representa ganho importante em sobrevida global (62,5 vs. 46,8 meses). Apesar de não haver evidências conclusivas de aumento de sobrevida global (existem vieses de co-intervenção/crossover que prejudicam conclusões a respeito deste desfecho), na adição de rituximab ao clorambucil a LLC é uma neoplasia em que os pacientes dificilmente serão curados e que virtualmente todos os pacientes terão recidivas, portanto o período ganho de sobrevida livre de progressão de doença é um desfecho relevante nesta situação.

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. 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. 20 de abril de 2014;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. 20 de março de 2014;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. agosto de 2017;15(4):501–12.
8. 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
9. 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: Trata-se de paciente diagnosticado com Leucemia Linfocítica Crônica em 2018. Conforme relatório médico, paciente vinha em acompanhamento sem descrição de ter utilizado terapias anteriores. Tendo em vista o surgimento de sintomas constitucionais, esplenomegalia e linfonodomegalias, pleiteia tratamento baseado em Rituximabe a ser combinado com quimioterápicos disponíveis no Sistema Único de Saúde.
A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia maligna de linfócitos B maduros caracterizada por linfocitose (contagem absoluta de linfócitos > 5000 x 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 adequado (1,2).
A indicação de tratamento em 1ª e 2ª linha, conforme consenso internacional de especialistas, requer a presença de critérios de doença 'em atividade', a saber: hemoglobina < 10 g/dL ou plaquetas < 100 x 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 cm abaixo do gradil costal esquerdo), linfonodos muito aumentados (> 10 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 > 38ºC por 2 ou mais semanas, sudorese noturna com duração > 1 mês) (1,2).