Nota Técnica 278265

Data de conclusão: 04/11/2024 15:07:53

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Rosa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 278265

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: VENETOCLAX

Via de administração: VO

Posologia: venetoclax - 1ª semana: tomar 2 cp de 10mh ao dia;2ª semana: tomar 1 cp de 50mg; 3ª semana: tomar 1 cp de 100mg e 4ª semana: tomar 2 cp de 100mg. Venetoclax - Uso contínuo. Tomar 4cp ao dia a partir do 2° mês. Previsão de uso de 1 ano e 11 meses.

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: VENETOCLAX

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: VENETOCLAX

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VENETOCLAX

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VENETOCLAX

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O venetoclax é um inibidor oral, seletivo, da proteína BCL-2. Esta proteína impede o processo natural de morte das células do câncer, ou processo de autodestruição, chamado de apoptose, e está patologicamente superexpressa, sendo fundamental para a sobrevivência das células de LLC (6).
A principal evidência da associação destes dois fármacos (rituximabe e venetoclax) veio do estudo MURANO (n=389), um ensaio clínico controlado randomizado de fase 3 multicêntrico, aberto, paralelo (7). Esse estudo incluiu pacientes com 18 anos ou mais com LLC recidivante ou refratária e comparou venetoclax mais rituximabe (n=194) com bendamustina mais rituximabe (n=195). Os pacientes também precisavam apresentar um status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1, e função de medula óssea, renal e hepática adequadas. Os pacientes recebiam venetoclax por até 2 anos (a partir do dia 1 do ciclo 1) mais rituximabe pelos primeiros 6 meses (grupo venetoclax-rituximabe) ou bendamustina mais rituximabe por 6 meses (grupo bendamustina-rituximabe). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador.
Após uma mediana de acompanhamento de 23,8 meses, a taxa de sobrevida livre de progressão foi significativamente maior no grupo venetoclax-rituximabe (32 eventos de progressão ou morte em 194 pacientes) do que no grupo bendamustina-rituximabe (114 eventos em 195 pacientes); as taxas de sobrevida livre de progressão em 2 anos foram de 84,9% e 36,3%, respectivamente (razão de risco para progressão ou morte, 0,17; intervalo de confiança de 95% [IC95%] de 0,11 a 0,25; P<0,001). Este benefício foi confirmado por uma avaliação de comitê de revisão independente de sobrevida livre de progressão e outros desfechos de eficácia secundários. A taxa de sobrevida geral também foi maior no grupo venetoclax-rituximabe do que no grupo bendamustina-rituximabe, com taxas de 24 meses de 91,9% e 86,6%, respectivamente (razão de risco, 0,48; IC95% de 0,25 a 0,90). A taxa de neutropenia de grau 3 ou 4 foi maior no grupo de venetoclax-rituximabe do que no grupo de bendamustina-rituximabe, mas as taxas de neutropenia febril de grau 3 ou 4 e infecções foram menores com venetoclax do que com bendamustina.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
VENETOCLAX	100 MG COM REV1 CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7		R$ 8.087,99	R$ 8.087,99

VENETOCLAX	100 MG COM REV23 CT FR PLAS OPC X 120	R$ 37.473,26	R$ 861.884,98
TOTAL			R$ 914.381,07

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O venetoclax é produzido pela empresa Abbvie Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Venclexta® na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 10, 50 e 100 mg. O rituximabe é produzido por diversas companhias farmacêuticas. Por meio de consulta a tabela CMED, realizada em outubro de 2024, e com base na prescrição médica informada no processo, foi elaborada a tabela acima.

Não localizamos análises econômicas desta tecnologia neste cenário clínico para a realidade brasileira.

O relatório do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o tratamento com venetoclax associado a rituximabe como uma opção para o tratamento da LLC em adultos com pelo menos um tratamento anterior (8). As estimativas das análises de custo-efetividade foram feitas comparando este esquema terapêutico com ibrutinibe e demonstraram que a associação é custo-efetiva naquele sistema de saúde, em comparação com o ibrutinibe. Apesar disso, a incorporação do tratamento foi recomendada apenas se a empresa o fornecesse conforme acordo comercial. Na Escócia, o Scottish Medicines Consortium (SMC) apresentou um relatório semelhante (9).

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? divulgou relatórios sobre o uso de com venetoclax associado a rituximabe na LLC refratário ou recidivado e concluiu pelo benefício do tratamento, porém com os preços praticados não é uma alternativa custo-efetiva para o sistema de saúde daquele país (10). Dessa forma, o CADTH só recomendou o reembolso desse tratamento após uma redução substancial do preço para melhorar a relação custo-benefício a um nível aceitável.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento do tempo de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: VENETOCLAX

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora pleiteia receber venetoclax associado a rituximabe para o

tratamento de segunda linha da LLC. Existe um ensaio clínico randomizado controlado por terapia ativa (bendamustina mais rituximabe) demonstrando maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com LLC recidivante ou refratária, diferente do caso em tela, já que não consta nos laudos apresentados descrição de tratamento prévios com quimioterápicos disponíveis no SUS.
Em relação ao custo da tecnologia, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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 2020 [Acesso em 06/05/2020]. 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. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA561].

Published date: 27 February 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/chapter/1-Recommendations
9. Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível em https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/venetoclax-venclyxto-full-smc2166/
10. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Venclexta in combo Rituximab for Chronic Lymphocytic Leukemia. Disponível em https://www.cadth.ca/venclexta-combo-rituximab-chronic-lymphocytic-leukemia-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 61 anos, é portadora de neoplasia hematológica maligna tipo doença linfoproliferativa de linhagem B compatível com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de pequenos linfócitos, com diagnóstico realizado em novembro de 2023 através de biópsia de medula óssea. Ao diagnóstico, apresenta-se com esplenomegalia volumosa (aumento das dimensões do baço em 22 cm), além de trombocitopenia (queda no número de plaquetas) e linfonodomegalias (aumento no número e tamanho de linfonodos) localizadas em região cervical, intratorácicas e intra abdominais. Neste contexto, pleiteou em abril de 2024 o tratamento com rituximabe associado à quimioterápicos disponíveis pelo SUS. Em nota técnica o pedido foi concluído como favorável. Contudo, em maio do presente ano o autor apresentou novo laudo médico (Evento 10, LAUDO4) solicitando a combinação de rituximabe, anticorpo monoclonal anti CD20 com o inibidor de BCL2 venetoclax.
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 com tratamento quimioterápico e de suporte adequados (5).
Atualmente, existem múltiplas opções farmacológicas para o tratamento de LLC, 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). Diferentemente de outras neoplasias, pacientes diagnosticados com LLC não são curados com terapia convencional - ou seja, eventualmente, apresentarão progressão da doença (5). Tendo em vista que virtualmente todos os pacientes terão recidivas, avalia-se a eficácia do tratamento por meio da resposta inicial, completa ou parcial, e do período ganho de sobrevida livre de progressão de doença. Em caso de boa resposta terapêutica, pode-se inclusive realizar retratamento com os mesmos esquemas anteriores (5).