Nota Técnica 349771

Data de conclusão: 19/05/2025 14:51:46

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

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: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 349771

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: endovenosa

Posologia: rituximabe 500 mg - 6 frascos; rituximabe 300mg - 18 frascos. Administrar a dose por via endovenosa, a cada 21 dias (total de 6 infusões).

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 CMED

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 (4).
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 RFC) (5). 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) (6). 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 (7). 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 (7). Conclui-se também que a adição de rituximabe tem impacto positivo na associação com quimioterapia 'menos intensa'.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL6 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML		R$ 5.429,91	R$ 32.579,46
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL18 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 10 ML		R$ 1.085,97	R$ 19.547,46
TOTAL	R$ 52.126,92			

* 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 Rituximabe é produzido por diversas empresas. Com base na prescrição fornecida pela parte autora e, após consulta ao PMVG 17 % da tabela CMED em agosto de 2024, foi elaborada a tabela acima em que está totalizado o custo da tecnologia pleiteada e calculada com a opção mais econômica.

A Conitec publicou em julho de 2023 um relatório recomendando a incorporação de rituximabe associado a quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida (RFC) para o tratamento de primeira linha da LLC. Este relatório apresenta uma avaliação de custo-utilidade comparando o tratamento com RFC e fludarabina e ciclofosfamida (FC). O custo do tratamento FCR por paciente foi de R$ 29.106,99, com um custo incremental de R$ 14.449,29, resultando em um ganho incremental de 0,5 QALYs e um ICER de R$ 28.564,07/QALY. A análise mostrou que a maioria das simulações ficou abaixo do limiar de R$ 40.000/QALY, indicando que o tratamento FCR é custo-efetivo na perspectiva do SUS. O impacto orçamentário foi calculado para um período de cinco anos, considerando apenas os custos dos esquemas terapêuticos. Estimou-se que a tecnologia beneficiaria aproximadamente 7.098 pacientes por ano, com base no número médio de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC´s) entre 2017 e 2021. O impacto orçamentário incremental variou entre R$ 11.875.890,94 e R$ 26.776.069,32 ao longo do período (3).

Em estudo português 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 (8).
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 (9). Na Escócia, o Scottish Medicines Consortium (SMC) apresentou um relatório semelhante (10). A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? 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: Recomendada

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 (5–7). Há evidência científica de qualidade que a adição de rituximabe ao tratamento padrão de primeira linha para LLC, como no protocolo RFC, representa ganho em sobrevida global (62,5 vs. 46,8 meses). Apesar de não haver evidências conclusivas de aumento de sobrevida global especificamente no que tange à adição de rituximabe ao clorambucil, é possível extrapolar os dados do rituximabe combinado a outro esquema quimioterápico para tratamento de LLC.
Ainda, sabe-se que 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. Por fim, a recomendação da Conitec em incorporar o Rituximabe assoiciado a quimioterapia para o tratamento da LCC em primeira linha, considerando o como custo-efetivo está alinhada com as decisões de órgãos governamentais internacionais de países com sistema público de saúde, que também consideraram essa combinação como custo-efetiva.

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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. 2023.
4. Stephanie Abel, Titilola Afolabi, Abdulrazaq Al-Jazairi, Danielle Alm. Rituximab (intravenous) including biosimilars: Drug information - UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-drug-

information?source=history_widget
5. 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(11):CD008079.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia.
10. Scottish Medicines Consortium [Internet]. [citado 13 de agosto de 2024]. rituximab (Mabthera). Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-mabthera-fullsubmission-89413/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 65 anos, apresenta laudo médico (Evento 1, LAUDO7) informando ser portadora Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) ou Linfoma Linfocítico de Pequenas Células. O diagnóstico foi estabelecido em janeiro de 2018 por meio de biópsia de linfonodo inguinal, que revelou a presença de pequenos linfonodos e linfocitose em sangue periférico, sem outros achados significativos, mantendo-se com acompanhamento médico. Em março de 2024, observou-se um crescimento progressivo das massas intra-abdominais e intratorácicas, com as maiores atingindo mais de 4 cm em uma das dimensões, além de esplenomegalia. A progressão da doença foi confirmada por biópsia. Tem apresentado sintomas relacionados à doença, como perda de peso e fraqueza, embora se mantenha em bom estado geral (ECOG 0) e com comorbidades controladas (hipertensão arterial sistêmica, arritmia cardíaca e doença prostática benigna). Atualmente, está em uso de ciclofosfamida, vincristina e prednisona. Nesse contexto, pleiteia tratamento com rituximabe por seis ciclos a ser associado aos demais tratamentos já em uso.
A LLC é uma neoplasia maligna de linfócitos B maduros caracterizada por linfocitose (contagem absoluta de linfócitos > 5000 x 109/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 g/dL ou plaquetas < 100 x 109/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 > 38º C por 2 ou mais semanas, sudorese noturna com duração > 1 mês) (1,2).