



Medicamento	X
Material	

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 99

Solicitante: Juíza Ana Cleyde Viana de Souza da 14^a. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0119237-56.2018.8.06.0001

Data: quinta-feira, 12 de abril de 2018.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	2
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	2
3) Eficácia do tratamento e evidências científicas-----	2 e 3
4) Considerações sobre o caso em questão -----	4
5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	4
6) Sobre o registro do medicamento pela a ANVISA -----	4
7) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC	4 e 5
8) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	5
9) Custo do tratamento -----	5
10) Conclusões -----	6
11) Referências -----	7

NOTA TÉCNICA

1) Tema: Uso do rituximabe no tratamento da leucemia linfocítica crônica.

2) Considerações teóricas sobre a doença.

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é um subtipo de leucemia conhecido desde 1903, sendo responsável por cerca de 25% de todas as leucemias. Trata-se da malignidade linfocítica mais comum nos países ocidentais. Ocorre em virtude de uma lesão adquirida, ou seja, não hereditária, no material genético de um linfócito B (um tipo de glóbulo branco) na medula óssea. Esta célula passa a proliferar sem controle e a invadir diferentes tecidos do corpo.

A doença é considerada crônica porque essa alteração provoca o crescimento desordenado de linfócitos B maduros que, geralmente, não impede a produção das células normais. Ou seja, ao mesmo tempo em que ocorre a produção de células com problemas, há também a fabricação e a maturação de células saudáveis.

É importante salientar que a LLC é uma doença adquirida e não hereditária. Ainda não se sabe ao certo o motivo para o seu surgimento, mas, na maior parte dos casos, ela atinge pessoas com mais de 50 anos de idade. Não há registros de crianças que tenham sido diagnosticadas com a doença.

3) Eficácia do medicamento e evidências científicas

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico produzido fora do corpo – por técnicas de engenharia genética – dirigido contra o antígeno CD 20, expresso na superfície dos linfócitos B. Sua atuação neste sítio leva ao seu efeito terapêutico, através da destruição destas células.

A combinação de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (terapia FCR) é considerada por inúmeros autores como a opção de tratamento preferencial para pacientes mais jovens (<70 anos) com risco padrão de LLC.

Um estudo randomizado demonstrou taxas de sobrevida superior com a terapia FCR quando comparada à terapia fludarabina mais ciclofosfamida (terapia FC). Neste estudo, que envolveu 817 pacientes, 408 deles receberam a terapia FCR (grupo quimioimunoterapia) enquanto 409 receberam a terapia FC (grupo quimioterapia). Três anos após a randomização, 65% dos pacientes no grupo de quimioimunoterapia estavam livres de progressão da doença em comparação com 45% no grupo de quimioterapia ($p < 0,0001$); 87% dos pacientes do grupo quimioimunoterapia estavam vivos versus 83% do grupo FC quimioterapia ($p = 0,01$). A quimioimunoterapia foi mais frequentemente associada a algumas complicações como à neutropenia graus 3 e 4 (34% versus 21%; $p < 0,0001$) e leucocitopenia (24% versus 12%; $p < 0,0001$). Outros efeitos colaterais, incluindo infecções graves, não tiveram maior incidência. Houve oito (2%) mortes relacionadas ao tratamento no grupo de quimioimunoterapia em comparação com dez (3%) no grupo de quimioterapia.¹

Uma revisão sistemática publicada em 2012 na base de dados Cochrane avaliou a eficácia do rituximabe mais quimioterapia (terapia FC) quando comparada à quimioterapia utilizada isoladamente. Isto se deu através da interpretação dos dados obtidos por meio de três ensaios clínicos randomizados (número total de pacientes = 1421). A metanálise demonstrou uma melhora da sobrevida global estatisticamente significativa (redução do risco de óbito de cerca de 22% ($p = 0,03$), sendo necessário tratar em média cerca de 12 pacientes no grupo rituximabe mais quimioterapia para se poupar uma vida adicional quando comparado ao grupo que recebeu a quimioterapia isoladamente ($p < 0.00001$). Os autores concluíram que os pacientes que recebem quimioterapia mais rituximab se beneficiam em termos de sobrevida global e tempo de progressão livre da doença quando comparados àqueles que fizeram uso isolado de quimioterapia. Desta forma, **os autores apoiaram a recomendação da associação do rituximabe à terapia com fludarabina mais ciclofosfamida**. Tal recomendação é válida tanto para os pacientes com LLC virgens de tratamento, quanto para aqueles com a forma recidivante ou mesmo refratária da doença.²

4) Considerações sobre o caso em questão

Trata-se de um paciente do sexo masculino de 56 anos e cuja a doença foi diagnosticada em 24/04/2017. Vinha sendo acompanhado clinicamente até que no último mês se notou um avanço da doença determinando crescimento progressivo dos linfonodos cervicais, aumento do baço e redução do número de plaquetas. Seu médico assistente optou por trata-lo através da associação do rituximabe à terapia com fludarabina mais ciclofosfamida.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

Este fármaco é disponibilizado pelo SUS para os pacientes que estão contemplados nos Protocolos Clínicos de Linfoma Difuso de Grandes Células B no adulto, no Linfoma Folicular e na Artrite Reumatoide. Para a doença do paciente em questão (LLC) não há disponibilização desse tratamento. O SUS disponibiliza a terapia com fludarabina mais ciclofosfamida (terapia FC), porém não disponibiliza a adição do Rituximabe a esta combinação de fármacos (terapia FCR).

6) Sobre o registro do medicamento pela ANVISA.

Sim. Este fármaco já foi registrado pela ANVISA para uso no Brasil. O rituximabe é comercializado no Brasil pelo laboratório Roche com o nome comercial de Mabthera. Não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua. O uso do rituximabe para o tratamento da LLC é considerado como terapia *on label* pela ANVISA (indicado em bula).

7) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.

Não há solicitação para a incorporação deste medicamento para tratamento da LLC pelo SUS em análise na CONITEC.³ O Rituximabe está indicado, nos protocolos de Oncologia do SUS, para o tratamento do Linfoma Difuso de Grandes Células B no adulto e no Linfoma Folicular. Contudo, a base

fisiopatológica base a utilização do Rituximabe nos casos de LLC é exatamente a mesma.

8) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.

Não existe atualmente protocolo clínico específico para o tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) elaborado pelo Ministério da Saúde.

9) Custo do tratamento ^{4,5}

Tabela de preços da medicação Mabthera injetável			
Medicamento	PMC (ICMS 18%)	PMVG	Custo global médio estimado do tratamento (primeiro ao último ciclo) *
Rituximabe 10mg/ml frasco-ampola com 10ml (100mg) – CXA C/ 02 FRASCOS	R\$ 3.624,24	R\$ 2.623,07	R\$ 28.853,77
Rituximabe (10mg/ml) com 50ml (500mg) – caixa com 01 FRASCO	R\$ 9.051,89	R\$ 5.285,35	R\$ 31.713,10
CUSTO TRATAMENTO TOTAL (as duas apresentações – do primeiro ao último ciclo)			R\$ 60.566,87
<p>PMC: preço máximo ao consumidor.</p> <p>PMVG: preço máximo de venda ao governo.</p> <p>*Obs: O custo médio do tratamento global e total é estimado com base no PMVG.</p>			

10) Conclusões

- A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença maligna que atinge em geral pessoas com mais de 50 anos de idade.
- É responsável por cerca de 25% de todas as leucemias, sendo a malignidade linfóide mais comum nos países ocidentais.
- Ela resulta da proliferação anômala dos linfócitos B.
- A terapia com Rituximabe associada à quimioterapia é superior à terapia com quimioterapia isolada. A associação do Rituximabe à quimioterapia resulta em aumento da sobrevida global e do tempo livre da doença.
- Os autores de uma revisão sistemática publicada na base de dados Cochrane concluíram pela recomendação de se associar o rituximabe à terapia com fludarabina mais ciclofosfamida (a terapia proposta para o caso em questão). Tal recomendação é válida tanto para os pacientes com LLC virgens de tratamento, quanto para aqueles com a doença na forma recidivante ou mesmo refratária da doença.
- O uso do rituximabe para o tratamento da LLC é considerado como terapia **on label** pela ANVISA (indicado em bula).
- Os custos do tratamento estão expressos na sessão de número 9.
- Não há solicitação para a incorporação deste medicamento para tratamento da LLC pelo SUS em análise na CONITEC.
- Não existe atualmente protocolo clínico específico para o tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) elaborado pelo Ministério da Saúde.

11) Referências

1. Hallek, M. *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* **376**, 1164-74 (2010).
2. Bauer, K. *et al.* Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2012). doi:10.1002/14651858.CD008079.pub2
3. Ficha técnica (Rituximabe)- conitec.gov.br
4. CMED - Lista de preços de medicamentos. Preços fábrica e máximos ao consumidor. Anvisa, 2018.
5. CMED - Lista de preços de medicamentos. Preços fábrica e máximos de venda ao governo. Anvisa, 2018.