



Brasília, DF | Março de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº

Rituximabe

associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

DIVISÃO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – DATS/CONPREV/INCA/MS

Laura Augusta Barufaldi – DATS/CONPREV/INCA/MS

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque – DATS/CONPREV/INCA/MS

Cláudia Lima Vieira – DATS /CONPREV/INCA/MS

Isabel Cristina de Almeida Santiago – DATS/CONPREV/INCA/MS

Aline do Nascimento – DATS /CONPREV/INCA/MS

Raphael Duarte Chança – DATS/CONPREV/INCA/MS

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes – DATS/CONPREV/INCA/MS

Mirian Carvalho de Souza – DIPEP/CONPREV/INCA/MS

Ricardo de Sá Bigni – Serviço de Hematologia/Hospital do Câncer I/INCA/MS

Gélcio Luiz Quintella Mendes – Coordenação de Assistência/INCA/MS

Liz Maria de Almeida – Coordenação de Prevenção e Vigilância/INCA/MS

Perspectiva do Paciente

Luiza Nogueira Losco - Citec/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção das revisões sistemáticas.	24
Figura 2 – Fluxograma de seleção dos ensaios clínicos.	27
Figura 3 – Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0.	32
Figura 4 – Probabilidades de sobrevida livre de progressão (SLP) para tratamentos com quimioterapia (FC) e quimioimunoterapia (FCR).....	39
Figura 5 – Probabilidades de sobrevida global (SG) para tratamentos com quimioterapia (FC) e quimioimunoterapia (FCR).	39
Figura 6 – Estados de transição do modelo econômico.	41
Figura 7 – Custo e efetividade das tecnologias avaliadas.....	42
Figura 8 – Diagrama de tornado das tecnologias avaliadas.	43
Figura 9 – Análise de sensibilidade probabilística da efetividade incremental em relação ao custo.	44
Figura 10 – Curva de aceitabilidade das tecnologias avaliadas.	44
Figura 11 – Quantitativo de APACS para quimioterapia de LLC – 1ª linha de tratamento entre os anos de 2017 e 2021.	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Sistemas para estadiamento clínico da LLC.	12
Quadro 2 – Tratamento de primeira linha para pacientes com LLC, de acordo com estado de mutação.....	13
Quadro 3 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia: rituximabe.	15
Quadro 4 – Valor unitário do rituximabe de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) e a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).	21
Quadro 5 – Acrônimo PICOS.	22
Quadro 6 – Estratégias de busca empregadas, segundo plataforma de busca.....	23
Quadro 7 – Estratégias de busca empregadas, segundo plataforma de busca.....	25
Quadro 8 – Caracterização dos estudos considerados para elaboração do relatório.....	28
Quadro 9 – Resultados de eficácia para o uso de FCR (quimioimunoterapia) em comparação a FC (quimioterapia).	29
Quadro 10 – Resultados de segurança para o uso de FCR (quimioimunoterapia) em comparação a FC (quimioterapia).	30
Quadro 11 – Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE.	34
Quadro 12 – Características do modelo de análise de custo-efetividade.	37
Quadro 13 – Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade.....	40
Quadro 14 – Recomendação das Agências de ATS para tratamento de primeira linha de LLC.	48
Quadro 15 – Medicamentos potenciais para LLC em tratamento de primeira linha.	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao LLC.....	38
Tabela 2 – Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento em primeira linha do LLC.....	42
Tabela 3 – <i>Market share</i> proposto para cada esquema terapêutico em cinco anos.	46
Tabela 4 – Impacto orçamentário incremental em reais em cinco anos.	46
Tabela 5 – Análise de sensibilidade do custo em reais do esquema FC (50% para menos).....	46
Tabela 6 – Análise de sensibilidade do custo em reais do esquema FC (50% para mais).	46

Versão preliminar

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	11
4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	11
4.2 Tratamento recomendado.....	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.1 Preço da tecnologia	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1 Busca e seleção de evidências – revisões sistemáticas.....	22
6.2 Busca, seleção e síntese de evidências – ensaios clínicos randomizados	25
6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	29
6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	29
6.5 Avaliação do risco de vieses dos estudos.....	31
6.6 Qualidade geral das evidências (GRADE)	33
6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	36
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	37
7.1 Avaliação econômica.....	37
7.2 Impacto orçamentário.....	45
8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	47
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	47
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	48
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	50
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	51
13. REFERÊNCIAS	52

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação para incorporação do anticorpo monoclonal CD20 (rituximabe) em associação à quimioterapia (fludarabina e ciclofosfamida) no Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) em primeira linha, demandado pela Coordenação de Assistência (COAS) e elaborado pela Divisão de Avaliação de Tecnologias em Saúde (DATS) do Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde (INCA/MS). Os estudos que compõem este relatório têm como objetivo avaliar eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: rituximabe.

Indicação: em associação à quimioterapia (fludarabina e ciclofosfamida) para primeira linha de tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC).

Demandante: Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS).

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma desordem linfoproliferativa, composta por linfócitos B redondos monomórficos envolvendo sangue periférico, medula óssea e órgãos linfoides. A maioria dos pacientes é assintomática ao diagnóstico e não requer tratamento. Outros apresentam a doença em estado de progressão, com necessidade de tratamento logo após o diagnóstico. A apresentação clínica geralmente é caracterizada por linfadenopatias palpáveis e/ou esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, fadiga, febre, perda de peso não intencional, sudorese noturna e plenitude abdominal com saciedade precoce. A LLC também aumenta a vulnerabilidade a infecções por meio de alterações na imunidade humoral e mediada por células. É mais frequentemente diagnosticada entre homens, caucasianos, com idade entre 65 e 74 anos. O diagnóstico é estabelecido por hemograma, esfregaço sanguíneo e imunofenotipagem. Na avaliação do estadiamento são utilizados os sistemas Rai e Binet, baseados em indicadores físicos (presença de linfonodos, baço e/ou fígado aumentados) e parâmetros sanguíneos (anemia ou trombocitopenia). Para pacientes em boas condições físicas e ausência de comorbidades ou presença de comorbidades leves, a combinação de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) pode ser utilizada como tratamento de primeira linha.

Pergunta: A associação entre rituximabe e quimioterapia (fludarabina e ciclofosfamida) é mais eficaz, segura e custo-efetiva do que a quimioterapia isolada, em primeira linha de tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC)?

Evidências clínicas: Rituximabe associado à fludarabina e ciclofosfamida (FCR) apresentou redução de 41% no risco de óbito ou progressão da doença, quando comparado ao grupo que recebeu quimioterapia (FC) (HR: 0,59; IC 95% 0,50-0,69). A mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 51,8 meses (IC 95% 46,2-57,6) para os indivíduos que receberam FCR em comparação a 32,8 meses (IC 95% 29,6-36,0) para quem recebeu FC. O benefício da FCR na SLP foi observado tanto para pacientes com idade <65 anos (HR: 0,57; IC 95% 0,45-0,73), como para os pacientes com idade ≥ 65 anos (HR: 0,55; IC 95% 0,38-0,79). Contudo, o mesmo não foi verificado para sobrevida global (SG) pacientes com <65 anos (HR: 0,68; IC 95% 0,46-1,02) e pacientes com ≥ 65 anos (HR: 0,63; IC 95% 0,37-1,10). Para a SG, o grupo de pacientes que recebeu FCR teve risco 32% menor de óbito em relação ao grupo que recebeu FC (HR: 0,68; IC 95% 0,54-0,89). Com exceção de anemia e trombocitopenia, que não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (p-valores de 0,42 e 0,07, respectivamente), alguns eventos adversos (EA) graus 3 e 4 (leucocitopenia, neutropenia e toxicidade hematológica) foram significativamente mais frequentes nos pacientes tratados com FCR. A frequência de pacientes com pelo menos um EA foi de 76% (309/404) no grupo que recebeu FCR em comparação a 63% (249/396) no grupo que recebeu FC (p-valor < 0,0001). Dez óbitos ocorreram no grupo que recebeu FC, sendo que seis casos (60%) foram causados por infecção. No grupo que recebeu FCR ocorreram oito óbitos, desses, cinco casos (62,5%) foram relacionados à infecção. Com maior tempo de observação, o grupo tratado com FCR apresentou maior frequência de neutropenia prolongada graus 3 e 4, pelo período ≤ 1 ano após o final do tratamento, em comparação ao grupo que recebeu FC [FCR= 67 pacientes (16,6%) versus FC= 34 pacientes (8,6%); p-valor= 0,007]. Um ano após o final do tratamento a diferença não foi mais observada [FCR= 16 pacientes (4%) versus FC= 14 pacientes (3,5%); p-valor= 0,75]. Toxicidade hematológica (p-valor= 0,04) e infecção bacteriana (p-valor= 0,004) foram mais frequentes entre os pacientes com 65 anos ou mais do que nos mais jovens.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-utilidade comparando o uso do FCR a FC, em tratamento de primeira linha para LLC, na perspectiva do SUS. Por meio de uma análise de sobrevida particionada foi simulada uma coorte hipotética, com horizonte temporal de oito anos e taxa de desconto anual de 5%. O esquema de tratamento FCR apresentou custo incremental de R\$14.449,29, proporcionando ganho incremental de 0,5 QALYs (*quality adjusted life years*) e razão de custo-efetividade incremental (RCEI ou ICER) de R\$28.564,07/QALY. As variáveis com maior impacto foram a utilidade da SLP e o custo do rituximabe a partir do segundo ciclo. Na análise de sensibilidade probabilística a maioria das simulações ficaram abaixo do limiar de R\$40.000/QALY (1 PIB per capita).

Análise de impacto orçamentário: O cálculo do impacto orçamentário (IO) foi realizado para um horizonte temporal de cinco anos e considera exclusivamente os custos dos esquemas terapêuticos. Foi considerado um *market share* de 60% do esquema de tratamento FCR no primeiro ano de incorporação, com aumento de 10% ao ano até o final do horizonte temporal. Dessa forma o impacto orçamentário incremental variou de R\$ 11.875.890,94 a R\$ 26.776.069,32.

Recomendações internacionais: As quatro agências de ATS avaliadas (NICE, SMC, CADTH e PBAC) recomendam o uso de rituximabe em combinação com fludarabina e ciclofosfamida como uma opção para o tratamento de primeira linha de LLC.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados sete medicamentos: dois da classe de inibidores de tirosina quinase de Bruton administrados por via oral (orelabrutinibe e pirtobrutinibe), dois anticorpos monoclonais administrados por via intravenosa (ublrituximabe e lirilumabe), duas vacinas peptídicas subcutâneas derivadas de PD-L1 e PD-L2 (IO-103 e IO-120 + IO-103) e um inibidor beta da proteína quinase C (MS-553) administrado por via oral.

Considerações finais: A evidência clínica de eficácia e segurança apresentou superioridade do rituximabe em associação a fludarabina e ciclofosfamida, para indivíduos hígidos, mais jovens e sem comorbidades. Com relação a efetividade, o esquema FCR se mostrou custo-efetivo, com um ganho em QALY de 0,5 em comparação ao FC. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI ou ICER) foi de R\$28.564,07/QALY (abaixo do limiar de 1 PIB per capita).

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 02/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 13/02/2023 a 26/02/2023 e duas pessoas se inscreveram. O participante relatou que foi diagnosticado com LLC em 2009, quando tinha 50 anos de idade. O estágio da doença foi considerado Rai II e Binet B, com risco intermediário. Realizou o tratamento com FCR, em seis ciclos de aplicações. O primeiro foi realizado com o paciente internado, em dois dias de aplicação, o primeiro com rituximabe e o seguinte com a fludarabina e ciclofosfamida. Os ciclos seguintes foram realizados em ambulatório. Ele relatou que teve evento adverso, como a perda de neutrófilos, mas ao fim dos seis ciclos, que foi em junho de 2010, já estava estabilizado e com a LLC em remissão.

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica no SUS. Os membros da Conitec consideraram a tecnologia eficaz, segura e custo-efetiva.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é definida como uma desordem linfoproliferativa, composta por linfócitos B redondos monomórficos envolvendo sangue periférico, medula óssea e órgãos linfoides (1).

As manifestações clínicas e subsequentes evoluções são variáveis. A maioria dos pacientes é assintomática ao diagnóstico e não requer tratamento. Entretanto, outros apresentam a doença em estado de progressão, com necessidade de tratamento logo após o diagnóstico. A apresentação clínica geralmente é caracterizada por linfadenopatias palpáveis e/ou esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, fadiga, febre, perda de peso não intencional, sudorese noturna e plenitude abdominal com saciedade precoce. A LLC também aumenta a vulnerabilidade a infecções por meio de alterações na imunidade humoral e mediada por células (2,3).

É mais frequentemente diagnosticada entre os 65 e 74 anos de idade, sendo mais comum entre homens, particularmente os caucasianos. Nos Estados Unidos, a taxa de incidência de LLC ajustada por idade foi de 4,7 por 100.000 indivíduos por ano, entre 2015-2019. A taxa de mortalidade é maior entre adultos mais velhos (≥ 75 anos) e correspondeu a 1,1 por 100.000 indivíduos por ano com base nas mortes entre 2016-2020, ajustadas por idade. A taxa de sobrevivência relativa em cinco anos foi de 87,9% (2012-2018). As estimativas para o ano de 2022, segundo o *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), foram de 20.160 (1,1%) casos novos e 4.410 (0,7%) óbitos (4).

No Brasil não há estimativas específicas para LLC. Tendo em conta todas as leucemias combinadas, são esperados 11.540 casos novos para cada ano do triênio 2023-2025, o que corresponde a um risco estimado de 5,33 por 100 mil habitantes. A taxa de mortalidade, ajustada para a população mundial em 2020, foi de 3,18 óbitos por 100 mil habitantes, o que correspondeu a 6.738 óbitos por leucemias (5).

O diagnóstico da LLC é estabelecido por hemograma, esfregaço sanguíneo e imunofenotipagem, segundo os critérios (6) abaixo:

- Presença de uma quantidade $\geq 5 \times 10^9/l$ de linfócitos B monoclonais no sangue periférico. A clonalidade dos linfócitos B circulantes precisa ser confirmada pela demonstração da restrição da cadeia leve usando citometria de fluxo.
- As células leucêmicas encontradas no esfregaço de sangue são linfócitos caracteristicamente pequenos, de aparência madura, com uma borda estreita do citoplasma e um núcleo denso sem nucléolos discerníveis e com cromatina parcialmente agregada. Linfócitos ou pro-linfócitos atípicos maiores podem ser vistos, mas não devem exceder 55%.

Para a avaliação do estadiamento são utilizados os sistemas Rai e Binet (Quadro 1), ambos de fácil aplicação na prática clínica, baseados em indicadores físicos (presença de linfonodos, baço e/ou fígado aumentados) e parâmetros sanguíneos (anemia ou trombocitopenia).

Quadro 1 – Sistemas para estadiamento clínico da LLC.

Sistema Rai		
Estadiamento		Definição
Baixo risco	Rai 0	Linfocitose $> 5 \times 10^9 / L$
Risco intermediário	Rai I	Linfocitose e linfadenopatia
	Rai II	Linfocitose e hepatomegalia e/ou esplenomegalia com ou sem linfadenopatia
Alto risco	Rai III	Linfocitose e hemoglobina $< 110g/L$ com ou sem linfadenopatia ou organomegalia
	Rai IV	Linfocitose e plaquetas $< 100 \times 10^9 / L$ com ou sem linfadenopatia ou organomegalia
Sistema Binet		
Estadiamento		Definição
A		Hemoglobina $\geq 100g/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ e < 3 regiões de linfonodos envolvidas
B		Hemoglobina $\geq 100g/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ e ≥ 3 regiões de linfonodos envolvidas
C		Hemoglobina $< 100g/L$ e plaquetas $< 100 \times 10^9 / L$

Adaptado de Eichhorst et al, 2021(7).

4.2 Tratamento recomendado

Não existe Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) para LLC no Brasil. Atualmente, são utilizadas recomendações e *guidelines* de associações e sociedades de hematologia nacionais e internacionais (2,6–8).

Em pacientes recém diagnosticados, com doença em estágio inicial, assintomática, estadiamento Binet A e Rai 0 sem doença ativa, a estratégia terapêutica é de observação e espera. Esses indivíduos devem ser monitorados com a realização de exames clínicos e de contagens de células sanguíneas a cada 3 a 12 meses. O tratamento deve ter início somente em pacientes que progridam ou apresentem indicadores de doença sintomática ativa, o que inclui casos em estágios Binet A e B ativos; Rai 0, I, II ativos; Binet C e Rai III, IV. O tratamento da LLC deve ser criteriosamente avaliado e seu início deve ser indicado somente após a exclusão de outras causas, como: doenças infecciosas ou outras neoplasias (2,6–8).

A decisão terapêutica é baseada na opinião de especialistas e considera a situação citogenética e mutacional do paciente, assim como presença de comorbidades, preferências, disponibilidade de medicamentos e potencial de adesão ao tratamento.

Para os indivíduos em boas condições físicas e ausência de comorbidades ou presença de comorbidades leves, a terapia composta por fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) pode ser utilizada como tratamento de primeira linha. Bendamustina ou clorambucil associados a rituximabe podem ser considerados alternativamente em pacientes com mais de 65 anos. Em pacientes com condições físicas prejudicadas podem ser utilizados: venetoclax, obinutuzumabe,

ibrutinibe, acalabrutinibe, clorambucil em monoterapia ou associados, a depender da regulamentação de uso e disponibilidade das opções medicamentosas (Quadro 2) (7,9).

Quadro 2 – Tratamento de primeira linha para pacientes com LLC, de acordo com estado de mutação.

Estágio	Deleção 17p ou Mutação TP53	Boas condi�es físicas	Estado mutacional da variável de cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV)	Tratamento
Doença inativa Binet A-B, Rai 0-II	Irrelevante	Irrelevante	Irrelevante	Nenhum
Doença ativa ou Binet C ou Rai III-IV	Sim	Irrelevante	Irrelevante	Ibrutinibe/Acalabrutinibe ou Venetoclax + Obinutuzumabe ou Idelalisibe-Rituximabe (caso haja contraindica�es para as outras op�es)
	Não	Sim (<i>go go</i>)	Mutado	FCR (BR quando paciente tiver idade acima de 65 anos) ou Ibrutinibe/Acalabrutinibe ou Venetoclax + Obinutuzumabe
			Não mutado	Ibrutinibe/Acalabrutinibe ou Venetoclax + Obinutuzumabe ou FCR (BR quando paciente tiver idade acima de 65 anos)
		Não (<i>slow go</i>)	Mutado	Venetoclax + Obinutuzumabe ou Ibrutinibe/Acalabrutinibe ou Clorambucil-Obinutuzumabe
Não mutado	Venetoclax + Obinutuzumabe ou Ibrutinibe/Acalabrutinibe + Clorambucil Obinutuzumabe			

Adaptado de Hallek & Al-Sawaf 2021 (9).

Legenda: FCR = fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe; BR = bendamustina e rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal murino-humano com alta afinidade para o antígeno de superfície CD20, uma proteína transmembrana que é expressa em células B em desenvolvimento e em muitas células B malignas. A descoberta da atividade sinérgica entre a quimioterapia convencional e o rituximabe levou a sua utiliza o em regimes combinados para o tratamento de primeira linha em LLC. A combina o de rituximabe com fludarabina e ciclofosfamida (FCR) foi o primeiro regime a melhorar significativamente a sobrevida global na LLC (10).

O rituximabe foi registrado para uso pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1997 (11) e no Brasil foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 1998 (12). Atualmente, biossimilares da molécula foram aprovados no país, e nos últimos anos, o Ministério da Saúde firmou Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) entre laboratórios públicos e privados para sua produ o (13). Este medicamento é disponibilizado no SUS para o tratamento da artrite reumatoide e linfomas não-Hodgkin - linfoma de grandes células B e linfoma folicular, de acordo com seus respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (14,15). Para LLC não há disponibiliza o de rituximabe

no SUS, atualmente a quimioterapia disponível para esta neoplasia no SUS é a combinação de fludarabina e ciclofosfamida (FC).

Segundo instituições e agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), a combinação de FCR é recomendada como uma opção para o tratamento de primeira linha da LLC em pacientes para os quais a combinação de FC é considerada apropriada (16–18).

Versão preliminar

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O presente relatório avalia rituximabe, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de leucemia linfocítica crônica (LLC). As informações sobre a tecnologia foram obtidas a partir da bula do medicamento (Quadro 3).

Quadro 3 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia: rituximabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Rituximabe
Nome comercial	Bio-Manguinhos Rituximabe®, Mabthera®, Riabni®, Riximyo®, Ruxience®, Truxima®, Vivaxxia®
Apresentação	Solução para diluição. Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg / 10 mL) Caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg / 50 mL)
Detentor do registro	Fundação Oswaldo Cruz, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., Amgen Biotecnologia Do Brasil Ltda, Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda, Pfizer Brasil Ltda, Celltrion Healthcare Distribuição De Produtos Farmacêuticos Dos Brasil Ltda, Libbs Farmacêutica Ltda
Fabricante	Lek Pharmaceuticals d.d., F. Hoffmann - La Roche Ltd, Pfizer Manufacturing Belgium NV, Celltrion, Inc, Libbs Farmacêutica Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	Em combinação com quimioterapia para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) não tratados previamente e com recidivada/refratária ao tratamento.
Indicação proposta	Em combinação com quimioterapia para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) não tratados previamente.
Posologia e forma de administração	A dosagem recomendada em combinação com quimioterapia para pacientes previamente não tratados ou com LLC recidivada/refratária é de 375 mg/m ² de superfície corporal administrada no primeiro dia do primeiro ciclo do tratamento, seguida por 500 mg/m ² de superfície corporal administrada no primeiro dia de cada ciclo subsequente por seis ciclos ao total. A quimioterapia deve ser dada após infusão do rituximabe. Deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) por meio de acesso exclusivo (a solução não deve ser misturada a outros medicamentos ou a outras soluções), em local com recursos disponíveis para ressuscitação e sob estrita supervisão de um médico experiente. Não deve ser administrado por via subcutânea ou como injeção intravenosa ou em bolus.
Patente	Pedido de patente Nº PI 9917845-1 com data de depósito em 09/11/1999 indeferido no Brasil. Segundo despacho 25.5, disponível no site do INPI, o pedido de patente foi arquivado definitivamente na RPI 2075 de 13/10/2010, com decisão mantida em grau de recurso publicado na RPI 2220 de 23/07/2013. Portanto, não há patente concedida e mesmo que o recurso fosse atendido, a patente teria expirado em 09/11/2019.

Fonte: Bula do medicamento aprovada pela Anvisa (19).

Contraindicações: É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe ou a proteínas murinas ou a qualquer um dos seus excipientes. Também é contraindicado em pacientes com infecções ativas e graves, e pacientes gravemente imunocomprometidos.

Advertências e Precauções:

Reações relacionadas à infusão

O rituximabe foi associado a reações relacionadas à infusão que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A síndrome de liberação de citocinas pode ser clinicamente indistinguível de reações agudas de hipersensibilidade.

Este conjunto de reações, que incluem a síndrome de liberação de citocinas, a síndrome de lise tumoral e reações anafiláticas e de hipersensibilidade, é descrito a seguir. Elas não estão relacionadas especificamente à via de administração de rituximabe e podem ser observadas com ambas as formulações.

Foram observadas reações graves relacionadas à infusão com resultado fatal durante a utilização pós comercialização da formulação intravenosa de rituximabe, com manifestação variando de 30 minutos a duas horas após o início da primeira infusão intravenosa de rituximabe. Elas se caracterizaram por eventos pulmonares e incluíram, em alguns casos, rápida lise tumoral e características da síndrome de lise tumoral, além de febre, calafrios, tremores, hipotensão, urticária, angioedema e outros sintomas. Síndrome de liberação de citocinas grave se caracteriza por dispneia grave, muitas vezes acompanhada de broncoespasmo e hipóxia, além de febre, calafrios, tremores, urticária e angioedema. Essa síndrome pode estar associada a algumas características da síndrome de lise tumoral, como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiência renal aguda, lactato desidrogenase (LDH) elevada e pode estar associada a insuficiência respiratória aguda e morte. A insuficiência respiratória aguda pode ser acompanhada de eventos como infiltração intersticial pulmonar ou edema, visível em um raio-X do tórax. Frequentemente a síndrome se manifesta dentro de uma ou duas horas após o início da primeira infusão. Pacientes com histórico de insuficiência pulmonar ou aqueles com infiltração pulmonar tumoral podem apresentar um risco maior de resultado insatisfatório e devem ser tratados com maior cautela.

Os pacientes que desenvolverem síndrome de liberação de citocinas grave deverão ter a sua infusão interrompida imediatamente e deverão receber tratamento agressivo para os sintomas. Uma vez que uma melhora inicial dos sintomas clínicos pode ser seguida de uma deterioração, esses pacientes deverão ser monitorados atentamente até que a síndrome de lise tumoral e a infiltração pulmonar sejam resolvidas ou descartadas. Raramente o tratamento subsequente dos pacientes após a resolução dos sinais e sintomas resultou na recorrência da síndrome de liberação de citocinas grave. Os pacientes com uma carga tumoral alta ou com um número alto ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes, como pacientes com LLC, que apresentam um risco maior de síndrome de liberação de citocinas particularmente grave, deverão ser tratados com extrema cautela. Esses pacientes deverão ser monitorados muito atentamente durante a primeira infusão. Deve ser considerada a utilização de uma velocidade reduzida de infusão para a primeira infusão desses pacientes ou uma administração dividida ao longo de dois dias durante o primeiro ciclo e outros ciclos subsequentes, caso a contagem de linfócitos esteja $> 25 \times 10^9/L$.

Foram observadas reações adversas relacionadas à infusão de todos os tipos em 77% dos pacientes tratados com rituximabe (incluindo síndrome de liberação de citocinas acompanhada de hipotensão e broncoespasmo em 10% dos pacientes). Esses sintomas são normalmente reversíveis após a interrupção da infusão de rituximabe e a administração de um antipirético, um anti-histamínico e, eventualmente, de oxigênio, solução salina intravenosa ou broncodilatadores e glicocorticoides, se necessário.

Foram relatadas reações anafiláticas e outras reações de hipersensibilidade após a administração intravenosa de proteínas a pacientes. Diferentemente da síndrome de liberação de citocinas, reações verdadeiras de hipersensibilidade normalmente ocorrem dentro de minutos após o início da infusão. Medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, p. ex., epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e glicocorticoides, deverão estar disponíveis para utilização imediata em caso de reação alérgica durante a administração de rituximabe.

As manifestações clínicas de anafilaxia podem se assemelhar às manifestações clínicas da síndrome de liberação de citocinas (descrita acima). As reações atribuídas a hipersensibilidade foram relatadas com uma frequência menor que as atribuídas à liberação de citocinas.

Reações adicionais relatadas em alguns casos foram de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível.

Uma vez que pode ocorrer hipotensão durante a administração de rituximabe, deve-se considerar a suspensão de medicamentos anti-hipertensivos por 12 horas antes da infusão de rituximabe.

Distúrbios cardíacos

Ocorreram angina pectoris, arritmias cardíacas, como flutter e fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e/ou infarto do miocárdio em pacientes tratados com rituximabe. Portanto, os pacientes com histórico de cardiopatia e/ou quimioterapia cardiotoxicas deverão ser monitorados atentamente.

Toxicidades hematológicas

Embora rituximabe em monoterapia não seja mielosupressor, deve-se ter cautela ao se considerar o tratamento de pacientes com contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ e /ou de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, uma vez que a experiência clínica nessa população é limitada. O rituximabe foi utilizado em 21 pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea e em outros grupos de riscos com provável redução da função da medula óssea, sem induzir mielotoxicidade.

Deverão ser realizadas contagens de sangue total, incluindo contagem de neutrófilos e plaquetas, regularmente durante a terapia com rituximabe.

Infecções

Podem ocorrer infecções sérias, inclusive fatais, durante a terapia com rituximabe.

O rituximabe não deve ser administrado a pacientes com infecções ativas e graves (p. ex., tuberculose, sepse e infecções oportunistas).

Médicos deverão ter cautela ao considerar a utilização de rituximabe em pacientes com histórico de infecções recorrentes ou crônicas ou com condições subjacentes que podem predispor ainda mais os pacientes a infecções sérias.

Foram relatados casos de reativação de hepatite B em pacientes que receberam rituximabe, inclusive hepatite fulminante com resultado fatal. A maior parte desses pacientes também foi exposta a quimioterapia citotóxica. Informações limitadas provenientes de um estudo em pacientes com LLC recidivante / refratária indicam que o tratamento com rituximabe pode também agravar o resultado de infecções primárias por hepatite B. Devem ser realizados testes para o vírus da hepatite B (HBV) em todos os pacientes antes do início do tratamento com rituximabe. Eles devem incluir, no mínimo, o status de HBsAg e de HbCAb. Eles podem ser complementados com outros marcadores relevantes de acordo com as diretrizes locais. Os pacientes com doença ativa de hepatite B não devem ser tratados com rituximabe. Os pacientes com sorologia positiva para hepatite B (HBsAg ou HbCAb) devem consultar especialistas em doenças hepáticas antes de iniciar o tratamento e devem ser monitorados e manejados de acordo com os padrões clínicos locais para prevenir a reativação da hepatite B. Foram relatados casos muito raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) durante a utilização pós-comercialização de rituximabe. A maior parte dos pacientes havia recebido rituximabe em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Imunizações

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia com rituximabe não foi estudada em pacientes com linfoma não-Hodgkin (LNH) e LLC e não se recomenda a vacinação com vacinas com vírus vivos.

Os pacientes tratados com rituximabe podem receber vacinas não vivas. No entanto, as taxas de resposta com vacinas não vivas podem ser reduzidas. Em um estudo não randomizado, pacientes com recidiva de LNH de baixo grau que receberam rituximabe em monoterapia comparados com controles saudáveis não tratados, apresentaram uma taxa menor de resposta à vacinação com memória do antígeno de tétano (16% *versus* 81%) e neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4% *versus* 76%, quando avaliada para aumento de mais de duas vezes no título do anticorpo). Presumem-se resultados semelhantes para pacientes com LLC, considerando-se as semelhanças entre ambas as doenças, mas isso ainda não foi abordado em estudos clínicos.

Os níveis médios pré-terapêutico de anticorpos contra um painel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, *Influenza A*, caxumba, rubéola, catapora) foram mantidos por pelo menos, seis meses após o tratamento com rituximabe.

Reações cutâneas

Foram relatadas reações cutâneas graves, como necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson, algumas com resultados fatais. Caso um desses eventos ocorra, com suspeita de relação com rituximabe, o tratamento deverá ser descontinuado permanentemente.

Fertilidade, gravidez e lactação Contracepção em homens e mulheres

Devido ao longo período de retenção do rituximabe em pacientes com depleção de células B, mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com rituximabe e por 12 meses após seu fim.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Sabe-se que as imunoglobulinas IgG cruzam a barreira placentária.

Os níveis de células B em recém-nascidos humanos, após a exposição materna a rituximabe, não foram estudados em estudos clínicos. Não há dados adequados e bem controlados provenientes de estudos em mulheres grávidas. No entanto, foram relatadas depleção temporária de células B e linfocitopenia em alguns recém-nascidos filhos de mães expostas a rituximabe durante a gravidez. Foram observados efeitos semelhantes em estudos com animais. Por esses motivos, rituximabe não deverá ser administrado a mulheres grávidas, a menos que o possível benefício supere os potenciais riscos.

Lactação

Não se sabe se rituximabe é excretado no leite humano. No entanto, uma vez que a IgG materna é excretada no leite humano e que rituximabe foi detectado no leite de macacas lactantes as mulheres não deverão amamentar durante o tratamento com rituximabe e por 12 meses após o término do tratamento.

Fertilidade

Estudos em animais não revelaram efeitos prejudiciais de rituximabe aos órgãos reprodutores.

Pacientes idosos

Os dados sugerem que a disponibilidade de rituximabe não se altera em função da idade. Nos estudos clínicos, os pacientes idosos não receberam doses reduzidas de rituximabe.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de rituximabe em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas. Embora rituximabe não esteja aprovado para uso pediátrico, hipogamaglobulinemia, em alguns casos, grave, tem sido observada em pacientes pediátricos que fizeram uso do medicamento, exigindo a administração de imunoglobulina em longo prazo como terapia de substituição. As consequências da depleção de células B em longo prazo em pacientes pediátricos são desconhecidas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de rituximabe na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, porém, a atividade farmacológica e as reações adversas relatadas até o momento não indicam que esses efeitos devam ser esperados.

Até o momento, não há informações de que rituximabe possa causar doping.

Eventos adversos

As reações adversas ao medicamento (RAMs) observadas com maior frequência em pacientes recebendo rituximabe foram RRIs (reações relacionadas à infusão), que ocorreram na maioria dos pacientes durante a primeira infusão. A incidência de sintomas relacionados à infusão se reduz substancialmente com as infusões subsequentes e é de menos de 1% após oito doses de rituximabe. Ocorreram eventos infecciosos (predominantemente bacterianos e virais) em aproximadamente 30 – 50% dos pacientes durante estudos clínicos em pacientes com LLC. As reações adversas sérias ao medicamento relatadas ou observadas com maior frequência foram: RRIs (incluindo síndrome de liberação de citocinas e síndrome de lise tumoral), infecções e eventos cardiovasculares.

Outras RAMs sérias relatadas incluem reativação de hepatite B e LEMP.

As frequências de RAMs relatadas com rituximabe isolado ou em combinação com quimioterapia são apresentadas em ordem decrescente de seriedade. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). As RAMs identificadas somente durante a vigilância pós-comercialização, e para as quais a frequência não pôde ser estimada, são listadas como “desconhecida”.

- Reações adversas ao medicamento muito comuns: infecções bacterianas, infecções virais, bronquite, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, reações relacionadas à infusão, angioedema, náusea, prurido, erupção cutânea, alopecia, febre, calafrio, astenia, cefaleia, redução dos níveis de IgG.
- Reações adversas ao medicamento comuns: sepse, pneumonia, infecção febril, herpes- zóster, infecções do trato respiratório, infecções fúngicas, infecções de etiologia desconhecida, bronquite aguda, sinusite, hepatite B, anemia, pancitopenia, granulocitopenia, hipersensibilidade, hiperglicemia, diminuição de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, parestesia, hipoestesia, agitação, insônia, vasodilatação, tontura, ansiedade, distúrbio da lacrimação e conjuntivite, zumbido, dor no ouvido, infarto do miocárdio e , arritmia, fibrilação atrial, taquicardia, distúrbio cardíaco, hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão, broncoespasmo, doença respiratória, dor no peito, dispneia, aumento da tosse, rinite, vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, dispepsia, obstipação, anorexia, irritação da garganta, urticária, sudorese, suores noturnos, distúrbio cutâneo, hipertonia, mialgia, artralgia, dor nas costas, dor no pescoço, dores, dor tumoral, rubor, mal- estar, síndrome do frio, fadiga, calafrios, falência, múltipla de órgãos.
- Reações adversas ao medicamento incomuns: distúrbios de coagulação, anemia aplástica transitória, anemia hemolítica, linfadenopatia, depressão, nervosismo, disgeusia, insuficiência do ventrículo esquerdo, taquicardia

supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia, asma, bronquiolite obliterante, distúrbio pulmonar, hipóxia, aumento abdominal, dor no local da aplicação.

- Reações adversas ao medicamento raras: infecção viral séria *Pneumocystis jirovecii*, anafilaxia, distúrbios cardíacos graves, doença pulmonar intersticial.
- Reações adversas ao medicamento muito raras: LEMP, aumento temporário dos níveis séricos de IgM, síndrome de lise tumoral, síndrome de liberação de citocinas, doença do soro, neuropatia periférica, paralisia dos nervos da face, perda grave da visão, insuficiência cardíaca, vasculite (predominantemente cutânea), vasculite leucocitoclástica, insuficiência respiratória, perfuração gastrointestinal, reações cutâneas bolhosas graves, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), insuficiência renal.
- Reações adversas ao medicamento desconhecidas: neutropenia tardia, trombocitopenia reversível aguda relacionada à infusão, neuropatia craniana, perda de outros sentidos, perda da audição, infiltração pulmonar.

5.1 Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados preços de compras públicas praticados em pregões e o preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS de 18% (Quadro 4).

Quadro 4 – Valor unitário do rituximabe de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) e a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Apresentação	Preço praticado em compras públicas (SIASG/BPS)	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%)
Rituximabe 10mg/ml, solução injetável	R\$264,99	R\$3.201,39

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Neste relatório, as principais evidências científicas disponíveis na literatura sobre eficácia e segurança do uso de rituximabe associado à quimioterapia a base de fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento em primeira linha de pacientes com LLC foram identificadas, avaliadas e sumarizadas.

A estrutura da pergunta conforme os componentes do acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, Outcomes/Desfechos, Study/Desenho de estudo) encontra-se detalhada no Quadro 5.

Quadro 5 – Acrônimo PICOS.

População	Pacientes com LLC em tratamento de primeira linha
Intervenção (tecnologia)	Rituximabe associado à quimioterapia (FCR: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe)
Comparador	Quimioterapia (FC: fludarabina e ciclofosfamida)
Desfechos (Outcomes)	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR) e ensaios clínicos randomizados (ECR)

Pergunta: A associação entre rituximabe e quimioterapia (fludarabina e ciclofosfamida) é mais eficaz e segura que a quimioterapia isolada, em primeira linha de tratamento, para pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC)?

6.1 Busca e seleção de evidências – revisões sistemáticas

Em 01 de abril de 2022 foi realizada busca nas bases MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O Quadro 6 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas. Não foram feitas restrições quanto à data das publicações.

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e eventuais discordâncias foram resolvidas em consenso ou com um terceiro pesquisador. Inicialmente, títulos e resumos foram analisados com o auxílio do *software* Rayyan (20). Nos casos em que as informações metodológicas necessárias não estivessem disponíveis nessa seção, o texto completo do artigo foi analisado.

Foram considerados inelegíveis os estudos que não se enquadrassem em qualquer um dos componentes da pergunta PICOS. Também foram excluídos artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados e outros tipos de publicações (editorial, artigo de opinião, protocolo, informes regulatórios). O fluxograma do processo de seleção das RS é apresentado na Figura 1 (21).

Quadro 6 – Estratégias de busca empregadas, segundo plataforma de busca.

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	<p>((Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh] OR Small-Cell Lymphoma*[tiab] OR Small Cell Lymphoma*[tiab] OR Chronic Lymphoblastic Leukemia*[tiab] OR Lymphocytic Lymphoma*[tiab] OR Chronic B-Cell Leukemia*[tiab] OR Low-Grade B-Cell[tiab] OR Chronic BLymphocytic Leukemia*[tiab] OR Chronic Lymphocytic Leukemia*[tiab] OR Chronic Lymphatic Leukemia*[tiab] OR CLL[tiab]) AND (Rituximab[mh] OR Rituximab[tiab] OR Rituxan[tiab] OR Mabthera[tiab] OR IDEC-C2B8[tiab] OR GP2013[tiab])) AND ((systematic*[tiab] AND (bibliographic*[tiab] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[tiab] AND (bibliographic*[tiab] OR literature[tiab])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "cochrane database of systematic reviews online"[Journal] OR "research synthesis"[tiab] OR "research integration"[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psycit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT "psycinfo database"[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR "web of science"[tiab] OR "data synthesis"[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt]))</p>	85
Embase	<p>('chronic lymphatic leukemia'/exp OR 'chronic lymphatic leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphocyte leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphocyte leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphocytic leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphocytic leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphoid leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphoid leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphatic leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphatic leucemia':ti,ab OR 'leukemia, chronic lymphatic':ti,ab OR 'leukemia, lymphocytic, chronic':ti,ab OR 'lymphatic chronic leukaemia':ti,ab OR 'lymphatic chronic leukemia':ti,ab) AND ('rituximab'/exp OR 'abp 798':ti,ab OR 'abp798':ti,ab OR 'blitzima':ti,ab OR 'ct p10':ti,ab OR 'ctp10':ti,ab OR 'gp 2013':ti,ab OR 'gp2013':ti,ab OR 'halpryza':ti,ab OR 'hlx 01':ti,ab OR 'hlx01':ti,ab OR 'ibi 301':ti,ab OR 'ibi301':ti,ab OR 'idec 102':ti,ab OR 'idec c2b8':ti,ab OR 'idec102':ti,ab OR 'idecc2b8':ti,ab OR 'mabthera':ti,ab OR 'mk 8808':ti,ab OR 'mk8808':ti,ab OR 'monoclonal antibody idec c2b8':ti,ab OR 'pf 05280586':ti,ab OR 'pf 5280586':ti,ab OR 'pf05280586':ti,ab OR 'pf5280586':ti,ab OR 'r 105':ti,ab OR 'r105':ti,ab OR 'reditux':ti,ab OR 'rg 105':ti,ab OR 'rg105':ti,ab OR 'riabni':ti,ab OR 'ritemvia':ti,ab OR 'ritucad':ti,ab OR 'ritumax':ti,ab OR 'rituxan':ti,ab OR 'rituximab':ti,ab OR 'rituximab abbs':ti,ab OR 'rituximab arrx':ti,ab OR 'rituximab pvvr':ti,ab OR 'rituximab-abbs':ti,ab OR 'rituximabarrx':ti,ab OR 'rituximab-pvvr':ti,ab OR 'rituxin':ti,ab OR 'rituzena':ti,ab OR 'rixathon':ti,ab OR 'riximyo':ti,ab OR 'ro 452294':ti,ab OR 'ro452294':ti,ab OR 'rtxm 83':ti,ab OR 'rtxm83':ti,ab OR 'ruxience':ti,ab OR 'truxima':ti,ab OR 'tuxella':ti,ab) AND ('systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)':ti,ab OR 'systematic reviews':ti,ab OR 'systematic reviews as topic':ti,ab OR 'systematic':ti OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)':ti,ab OR 'meta-analysis as topic':ti,ab OR 'metaanalyses':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis':ti,ab OR 'meta-analysis':ti,ab OR 'metaanalysis':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	122
The Cochrane Library	<p>"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" OR "Small-Cell Lymphoma" OR "Small Cell Lymphomas" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemias" OR "Lymphocytic Lymphoma" OR "Lymphocytic Lymphomas" OR "Chronic B-Cell Leukemia" OR "Chronic BCell Leukemias" OR "Low-Grade B-Cell" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemias" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemias" OR CLL</p>	6

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
LILACS	("Leukemia Lymphocytic Chronic B-Cell" OR "Small-Cell Lymphoma" OR "Small Cell Lymphomas" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemias" OR "Lymphocytic Lymphoma" OR "Lymphocytic Lymphomas" OR "Chronic B-Cell Leukemia" OR "Chronic BCell Leukemias" OR "Low-Grade B-Cell" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemias" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemias" OR CLL OR "Leucemia linfocítica crônica de células B" OR "Linfomas de células pequenas" OR "Leucemia linfoblástica crônica" OR "Leucemias linfoblásticas crônicas" OR "Linfoma linfocítico" OR "Linfomas linfocíticos crônicos" OR "Linfoma linfocítico crônico" OR "Leucemias linfocíticas crônicas" OR "Células B de baixo grau" OR "Leucemia linfocítica B crônica" OR "Leucemias linfocíticas B crônicas" OR "Leucemia linfocítica crônica" OR LLC) AND (db:(("LILACS")) AND type_of_study:(("systematic_reviews"))	8
Total		221

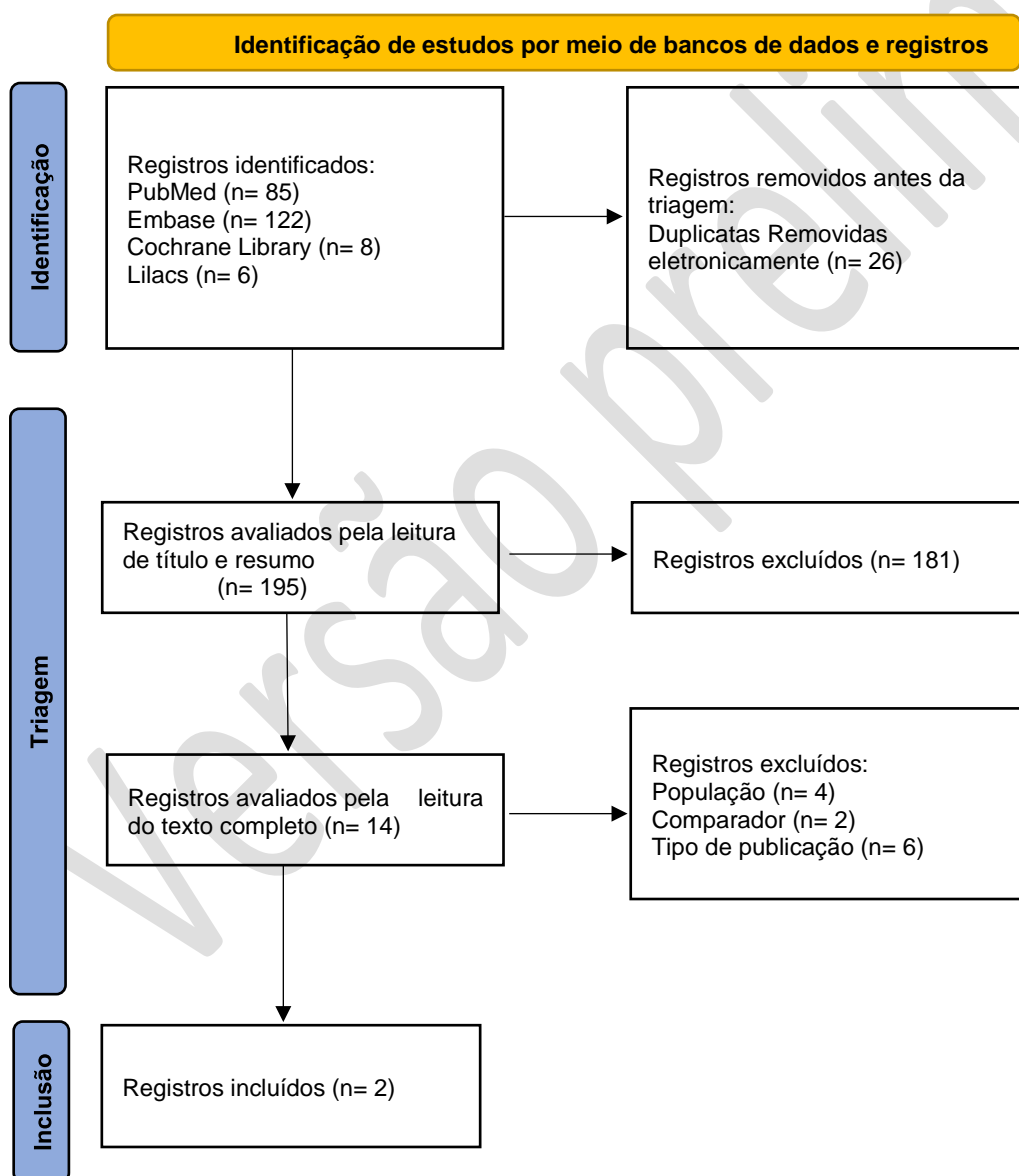


Figura 1 – Fluxograma de seleção das revisões sistemáticas.

Duas RS (22,23) avaliaram o rituximabe associado à FCR *versus* FC para o tratamento de primeira linha da LLC. Apesar de elegíveis, ambos os estudos utilizaram dados de um único ECR (estudo CLL-8) que comparou FCR *versus* FC, realizado por Hallek e colaboradores (2010) (24). Com objetivo de obter estudos mais recentes foi realizada uma nova busca por ECR.

6.2 Busca, seleção e síntese de evidências – ensaios clínicos randomizados

Em 03 de maio de 2022, foi realizada uma nova busca nas bases MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O quadro 7 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas. Não foram feitas restrições quanto à data das publicações.

Para a seleção foram estabelecidos como critérios de inclusão: estudos de fase III, que tenham avaliado o FCR para o tratamento de primeira linha da LLC. Foram excluídos outros desenhos de estudo (revisões narrativas, estudos pré-clínicos) e outros formatos de publicações (resumos de congresso, comentários, cartas ao editor). O fluxograma do processo de seleção dos ECR é apresentado na figura 2.

Quadro 7 – Estratégias de busca empregadas, segundo plataforma de busca.

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	((Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell OR Small-Cell Lymphoma* OR Small Cell Lymphoma* OR Chronic Lymphoblastic Leukemia* OR Lymphocytic Lymphoma* OR Chronic B-Cell Leukemia* OR Low-Grade BCell OR Chronic B-Lymphocytic Leukemia* OR Chronic Lymphocytic Leukemia* OR Chronic Lymphatic Leukemia* OR Chronic Lymphocytic Leukaemia* OR CLL) AND (Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab[tiab] OR FCR[tiab] OR Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide[tiab] OR RCF[tiab] OR (Fludarabine AND Cyclophosphamide AND Rituximab))) AND ("randomized controlled trial"[pt] OR "randomized controlled trials as topic" OR "random allocation" OR "double-blind method" OR "single-blind method" OR random*[tw] OR "Placebos" OR placebo OR Phase 2 OR Phase 3 OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw] OR dumm*[tw])))	135
Embase	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR 'chronic lymphatic leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphocyte leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphocyte leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphocytic leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphocytic leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphoid leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphoid leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphatic leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphatic leucemia':ti,ab OR 'leukemia, chronic lymphatic':ti,ab OR 'leukemia, lymphocytic, chronic':ti,ab OR 'lymphatic chronic leukaemia':ti,ab OR 'lymphatic chronic leukemia':ti,ab) AND ('fludarabine cyclophosphamide rituximab':ti,ab OR fcr:ti,ab OR 'rituximab, fludarabine, cyclophosphamide':ti,ab OR rcf:ti,ab OR (Fludarabine:ti,ab AND Cyclophosphamide:ti,ab AND Rituximab:ti,ab)) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized':ti,ab,kw OR 'randomised controlled study':ti,ab,kw OR 'randomised controlled trial':ti,ab,kw OR 'randomized controlled study':ti,ab,kw OR 'randomized controlled trial':ti,ab,kw OR 'trial,	68

Plataformas de busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
	randomized controlled':ti,ab,kw OR 'randomized controlled trial'/de) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
The Cochrane Library	("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" OR "Small-Cell Lymphoma" OR "Small Cell Lymphomas" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemias" OR "Lymphocytic Lymphoma" OR "Lymphocytic Lymphomas" OR "Chronic B-Cell Leukemia" OR "Chronic BCell Leukemias" OR "Low-Grade B-Cell" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemias" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemias" OR CLL) AND ("Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab" OR FCR OR "Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide" OR RCF OR (Fludarabine AND Cyclophosphamide AND Rituximab))	61
LILACS	("Leukemia Lymphocytic Chronic B-Cell" OR "Small-Cell Lymphoma" OR "Small Cell Lymphomas" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemias" OR "Lymphocytic Lymphoma" OR "Lymphocytic Lymphomas" OR "Chronic B-Cell Leukemia" OR "Chronic BCell Leukemias" OR "Low-Grade B-Cell" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemias" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemias" OR CLL OR "Leucemia linfocítica crônica de células B" OR "Linfomas de células pequenas" OR "Leucemia linfoblástica crônica" OR "Leucemias linfoblásticas crônicas" OR "Linfoma linfocítico" OR "Linfomas linfocíticos crônicos" OR "Linfoma linfocítico crônico" OR "Leucemias linfocíticas crônicas" OR "Células B de baixo grau" OR "Leucemia linfocítica B crônica" OR "Leucemias linfocíticas B crônicas" OR "Leucemia linfocítica crônica" OR LLC) AND ("Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab" OR FCR OR "Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximabe" OR "Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide" OR "Rituximabe, Fludarabina, Ciclofosfamida" OR RCF OR (Fludarabine AND Cyclophosphamide AND Rituximab)) AND (db:("LILACS"))	5
Total		269

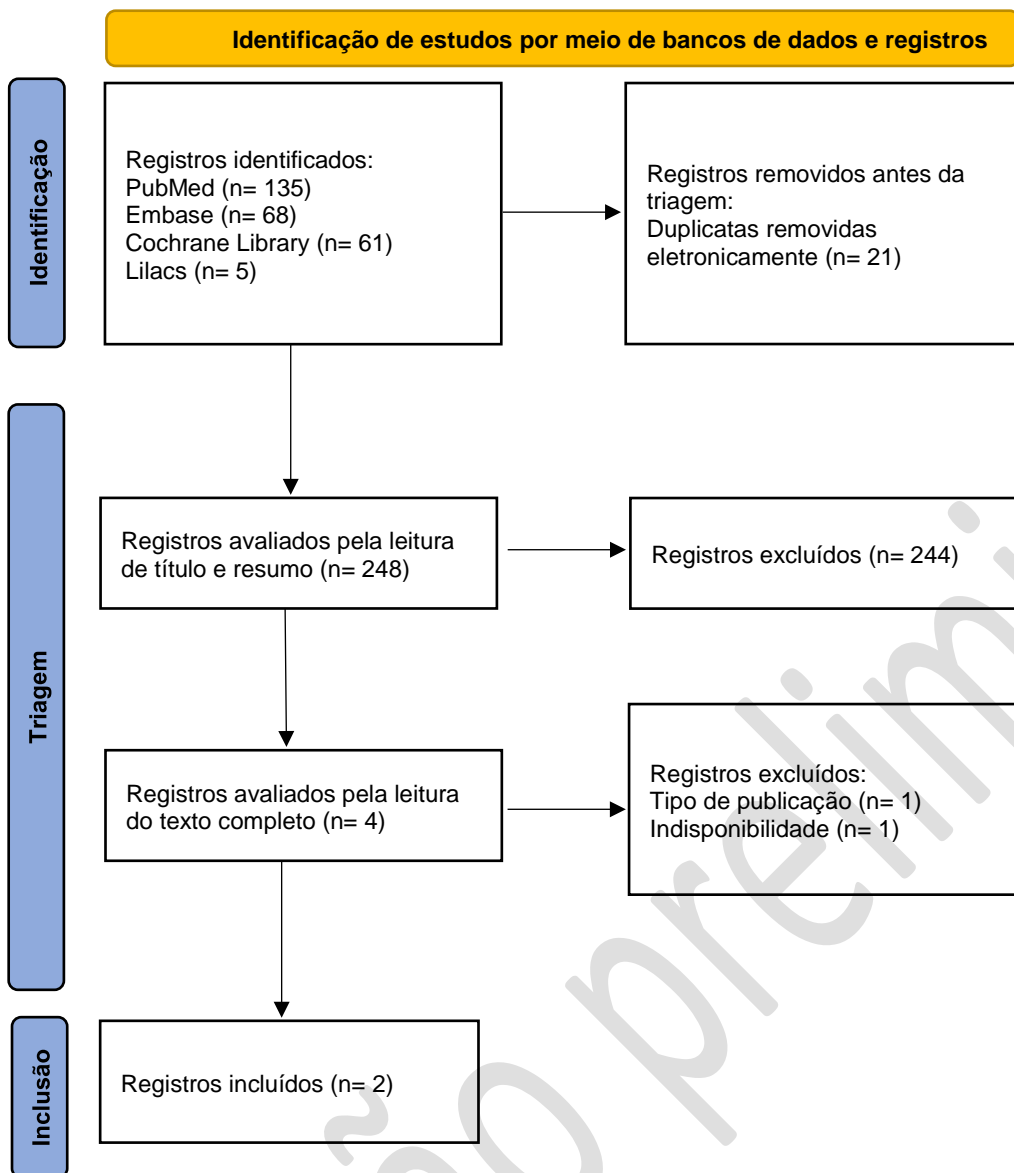


Figura 2 – Fluxograma de seleção dos ensaios clínicos.

A partir das estratégias de busca aplicadas, duas publicações relativas ao mesmo ECR (estudo CLL-8/ NCT00281918) (25) foram incluídas na síntese de evidências. O CLL-8 foi um estudo fase 3, prospectivo, *open-label*, realizado em 190 centros e 11 países, que comparou eficácia e segurança do uso de FCR *versus* FC, em pacientes com LLC não tratados previamente (Quadro 8). As publicações consideradas foram conduzidas por Hallek e colaboradores (2010) (24), que acompanharam os pacientes por 5,5 anos; e por Fischer e colaboradores (2016) (26), cujo tempo de acompanhamento foi de oito anos. Para a elaboração desse relatório optou-se por utilizar os dados verificados ao longo do maior período de observação, exceto quando não estivessem disponíveis (Quadro 8).

Quadro 8 – Caracterização dos estudos considerados para elaboração do relatório.

Estudo	Tempo de acompanhamento	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Tecnologias	Mediana de idade dos participantes	Desfechos
CLL-8 (24)	5,5 anos	Pacientes virgens de tratamento diagnosticados com LLC confirmada em estágio Binet C ou com doença ativa confirmada nos estágios Binet A ou B; status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1 e baixa comorbidade, definida como uma escala de classificação de doença cumulativa de até 6 e uma depuração de creatinina de pelo menos 1,17 mL/s.	Ausência de doença ativa em pacientes com estágio A ou B de Binet e a presença de doença autoimune clinicamente aparente citopenia ou segunda doença ativa.	Fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR= 408 pacientes) Fludarabina e ciclofosfamida (FC= 409 pacientes)	FCR: 61 (30–80) anos FC: 61 (36–81) anos	Primário: sobrevida livre de progressão (SLP) Secundários: sobrevida global (SG), taxas de resposta, tempos de sobrevivência em subgrupos e taxas de efeitos adversos relacionados ao tratamento.
CLL-8 (26)	8 anos					

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.3.1 Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

O FCR apresentou redução de 41% no risco de óbito ou progressão da doença, quando comparado ao grupo que recebeu FC (HR: 0,59; IC 95% 0,50-0,69) (26). A mediana de SLP foi de 51,8 meses (IC 95% 46,2-57,6) para os indivíduos que receberam FCR em comparação a 32,8 meses (IC 95% 29,6-36,0) para quem recebeu FC (24). O benefício da FCR na SLP foi observado tanto para pacientes com idade <65 anos (HR: 0,57; IC 95% 0,45–0,73), como para os pacientes com idade ≥ 65 anos (HR: 0,55; IC 95% 0,38– 0,79) (Quadro 9) (24).

6.3.2 Sobrevida Global (SG)

Fischer e colaboradores (2016) (26) apresentaram dados de mediana de sobrevida global, porém sem informação de intervalo de confiança. Para este desfecho, no grupo de pacientes tratados com FC o tempo mediano de sobrevida foi de 86 meses, enquanto para o grupo intervenção (FCR) o tempo mediano de sobrevida não foi alcançado, ou seja, mais de 50% dos pacientes estavam vivos no final do seguimento. Pacientes que receberam FCR tiveram risco 32% menor de óbito em relação aos que receberam FC (HR: 0,68; IC 95% 0,54-0,89). Não houve diferença em relação a SG com a utilização de FC e FCR para pacientes com menores de 65 anos (HR: 0,68; IC 95% 0,46-1,02) e os com 65 anos e mais (HR: 0,63; IC 95% 0,37–1,10) (Quadro 9) (24).

Quadro 9 – Resultados de eficácia para o uso de FCR (quimioimunoterapia) em comparação a FC (quimioterapia).

Desfechos	Intervenção e Comparador	Resultado	P-valor	Referência
Mediana SLP (meses)	FCR (n=408) FC (n=409)	51,8 (IC 95% 46,2-57,6) 32,8 (IC 95% 29,6-36,0)	<0,001	(24)
SG (<i>Hazard ratio</i>)	FCR versus FC	0,68 (0,54-0,89)	<0,001	(26)
SLP (<i>Hazard ratio</i>)	FCR versus FC	0,59 (0,50-0,69)	<0,001	

Legenda: SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão; IC: Intervalo de confiança

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.4.1 Eventos Adversos (EA)

Com exceção de anemia e trombocitopenia, que não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (p-valores de 0,42 e 0,07, respectivamente), alguns EA graus 3 e 4 (leucocitopenia, neutropenia e toxicidade hematológica) foram significativamente mais frequentes nos pacientes tratados com FCR (Quadro 10). A frequência de pacientes com pelo menos um EA graus 3-4 foi de 76% (309/404) no grupo que recebeu FCR em comparação a 63% (249/396) no grupo que recebeu FC (p-valor < 0,0001). Dez óbitos ocorreram no grupo que recebeu FC, sendo que seis casos (60%) foram

causados por infecção. No grupo que recebeu FCR ocorreram oito óbitos, desses, cinco casos (62,5%) foram relacionados à infecção. Um total de 138 (17%) pacientes descontinuaram o tratamento devido à ocorrência de EA, no entanto, os autores não mencionaram a frequência em cada grupo de tratamento (24).

No estudo com maior tempo de observação, o grupo tratado com FCR apresentou maior frequência de neutropenia prolongadas graus 3 e 4 até um ano após o final do tratamento, em comparação ao grupo que recebeu FC [FCR= 67 pacientes (16,6%) versus FC = 34 pacientes (8,6%); p-valor = 0,007]. Um ano após o final do tratamento a diferença não foi mais observada [FCR = 16 pacientes (4%) versus FC = 14 pacientes (3,5%); p-valor = 0,75] (26).

Um percentual maior de pacientes com 65 anos ou mais apresentou pelo menos um EA grau 3-4 (p-valor= 0,009), em comparação aqueles com menos de 65 anos de idade. Toxicidade hematológica (45% versus 53%, p-valor= 0,04) e infecção bacteriana (1% versus 4%, p-valor = 0,004) foram mais frequentes entre os pacientes com 65 anos ou mais do que nos mais jovens (dados não apresentados na tabela) (24).

O estudo de Fischer e colaboradores (2016) (26) acompanhou os pacientes com LLC por oito anos e reportou dados de segurança a longo prazo, como segundas neoplasias primárias (SNP). No grupo que recebeu FCR, 17,4% dos pacientes apresentaram uma ou mais segundas neoplasias primárias e no grupo FC o percentual foi 13,1%. A frequência de tumores sólidos foi similar entre os que receberam FCR e FC (7% e 6%, respectivamente), assim como a frequência de neoplasias hematológicas (3% nos dois grupos de comparação). Os pacientes que receberam FCR tiveram maior frequência de transformação de Richter 6% (25/404) do que os pacientes que receberam FC, 3% (13/396).

Quadro 10 – Resultados de segurança para o uso de FCR (quimioimunoterapia) em comparação a FC (quimioterapia).

Desfechos	FC	FCR	p-valor	Referência	
EA graus 3-4^a					
Toxicidade hematológica	157 (40%)	225 (56%)	<0,001	(24)	
Neutropenia	83 (21%)	136 (34%)	<0,001		
Leucocitopenia	48 (12%)	97 (24%)	<0,001		
Trombocitopenia	44 (11%)	30 (7%)	0,07		
Anemia	27 (7%)	22 (5%)	0,42		
Pacientes com pelo menos um EA graus 3-4	249 (63%)	309 (76%)	<0,0001		
Óbito por EA^b					
Infecção	6 (60%)	5 (62,5%)		(26)	
Neutropenia prolongada^a					
≤ 1 ano após término do tratamento	34 (8,6%)	67 (16,6%)	0,007		
> 1 ano após término do tratamento	14 (3,5%)	16 (4%)	0,75		
Pacientes com ≥ 1 SNP^a	53 (13,1%)	69 (17,4%)			
Tumores sólidos (SNP)^a	24 (6%)	28 (7%)		(26)	
Neoplasias hematológicas (SNP)^a	12 (3%)	11 (3%)			
Transformação de Richter^a	13 (3%)	25 (6%)			

Legenda: EA: Evento adverso; SNP: Segunda neoplasia primária ^a FCR (n=404) e FC (n=396)

^b FCR (n=8) e FC (n=10)

6.5 Avaliação do risco de vieses dos estudos

O ECR CLL-8 (25) foi avaliado com relação ao risco de viés segundo a ferramenta revisada da Cochrane *Risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (27). A avaliação foi realizada para SLP, SG, EA graus 3-4, neutropenia prolongada e segunda neoplasia primária (Figura 3). Na avaliação global os cinco desfechos foram classificados como “algumas preocupações”. No domínio 2 (viés por desvios nas intervenções pretendidas) a análise foi realizada por intenção de tratar (ITT). Entretanto, não houve cegamento dos participantes e da equipe, além disso não foram reportadas informações sobre presença ou ausência de desvios na intervenção. Com relação ao domínio 5 (seleção do resultado relatado) não foram encontrados o protocolo nem o plano de análise de dados.

<u>Estudo</u>	<u>Publicações</u>	<u>Intervenção</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfechos</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Avaliação</u>	
										<u>Global</u>	
CLL-8_SLP	Hallek 2010 e Fischer 2016	FCR	FC	Sobrevida livre de progressão	+	!	+	+	!	!	+ Baixo risco
CLL-8_SG	Hallek 2010 e Fischer 2016	FCR	FC	Sobrevida global	+	!	+	+	!	!	! Algumas preocupações
CLL-8_EA	Hallek 2010	FCR	FC	Pelo menos um EA grau 3-4	+	!	+	+	!	!	- Alto risco
CLL-8_NP	Fischer 2016	FCR	FC	Neutropenia prolongada	+	!	+	+	!	!	
CLL-8_SNP	Fischer 2016	FCR	FC	Segunda neoplasia primária	+	!	+	+	!	!	

D1	Processo de randomização
D2	Desvio nas intervenções pretendidas
D3	Resultado de dados ausentes
D4	Medição dos desfechos
D5	Seleção do resultado relatado

Figura 3 – Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0.

6.6 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (28). Os desfechos avaliados no sistema GRADE foram: sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), eventos adversos graus 3-4, neutropenia prolongada (≤ 1 ano e > 1 ano) e presença de ≥ 1 segunda neoplasia primária. Foi analisado apenas um ECR (CLL-8) através de duas publicações (24,26). A certeza da evidência foi considerada alta para todos os desfechos. SLP, SG e presença de ≥ 1 segunda neoplasia primária foram classificadas como desfechos críticos e os demais considerados importantes (Quadro 11).

Versão preliminar

Quadro 11 – Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE.

Pergunta: FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe) é mais eficaz e segura que FC (fludarabina e ciclofosfamida) em primeira linha de tratamento para leucemia linfocítica crônica (LLC)?

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe)	FC (fludarabina e ciclofosfamida)	Relativo (IC95%)	Certeza da evidência	Importância
Sobrevida global											
1 ^{1,a}	ensaios clínicos randomizados	não grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	125/408 (30,6%)	154/409 (37,7%)	HR 0,68 (0,54 para 0,89)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão											
1 ^{1,c}	ensaios clínicos randomizados	não grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	253/408 (62,0%)	297/409 (72,6%)	HR 0,59 (0,50 para 0,69)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos graus 3-4											
1 ^{2,d}	ensaios clínicos randomizados	não grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	FCR: 309/ 404 (76%) FC: 249/ 396 (62%) p-valor: <0,0001			⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Neutropenia prolongada (≤ 1 ano)											
1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	FCR: 67/ 404 (16,6%) FC: 34/ 396 (8,6%) p-valor: 0,007			⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Neutropenia prolongada (> 1 ano)

1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	FCR: 16/ 404 (4%) FC: 14/ 396 (3,5%) p-valor: 0,75	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	-------------------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	------------

32

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe)	FC (fludarabina e ciclofosfamida)	Relativo (IC95%)		
≥ 1 Segunda neoplasia primária											
1 ¹	ensaios clínicos randomizados	não grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	FCR: 53/ 404 (13,1%) FC: 69/ 396 (17,4%) p-valor: 0,10		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO	

IC: Intervalo de Confiança; HR: Hazard Ratio

Explicações

- Resultados de Fischer et al (2016) apresentaram dados resultantes de um maior período de observação (8 anos) em comparação a Hallek et al (2010) (5,5 anos).
- A avaliação global do RoB 2.0 foi considerada como “algumas preocupações” (não houve cegamento, não foram reportadas informações sobre presença ou ausência de desvios na intervenção, o protocolo e o plano de análise de dados não estavam disponíveis). Contudo, como os desfechos não são afetados pelo cegamento optou-se por não penalizar o domínio risco de viés.
- Participantes da população com eventos de SLP está disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00281918?view=results> d. Pacientes que tiveram pelo menos um evento de grau 3 ou 4 durante o tratamento.

Referências

- Kirsten Fischer, Jasmin Bahlo, Anna Maria Fink, Valentin Goede, Carmen Diana Herling, Paula Cramer, Petra Langerbeins, Julia von Tresckow, Anja Engelke, Christian Maurer, Gabor Kovacs, Marco Herling, Eugen Tausch, Karl-Anton Kreuzer, Barbara Eichhorst, Sebastian Böttcher, John F. Seymour, Paolo Ghia, Paula Marlton, Michael Kneba, Clemens-Martin Wendtner, Hartmut Döhner, Stephan Stilgenbauer and Michael Hallek. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood; 2016.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trnety M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S, Investigators, International, Group, of, Group., German, Chronic, Lymphocytic, Leukaemia, Study. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet; 2010.33

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O tratamento com quimioimunoterapia (FCR) proporcionou aumento da SG e da SLP em pacientes com LLC em primeira linha, quando comparados com os pacientes que receberam o tratamento de quimioterapia (FC). Nos pacientes que receberam a quimioimunoterapia houve ganho de 23 meses na SLP; para a SG a mediana não foi alcançada nesse grupo. Quanto aos efeitos indesejáveis, a frequência de EA graus 3 e 4 foi mais elevada naqueles que receberam FCR, assim como a ocorrência de segundas neoplasias primárias.

Versão preliminar

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-utilidade incremental do uso do FCR comparado à FC em tratamento de primeira linha para LLC. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (29).

Os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report* (30) (Quadro 12).

Quadro 12 – Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Tipo de estudo	Custo-utilidade
População-alvo	Pacientes com LLC em tratamento de primeira linha
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Disponibilidade das opções terapêuticas com: <ul style="list-style-type: none">• Rituximabe + Fludarabina + Ciclofosfamida (FCR)• Fludarabina + Ciclofosfamida (FC)
Horizonte temporal	8 anos
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>quality adjusted life years</i> - QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos, custos do acompanhamento e custos de manejo dos eventos adversos.
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Análise de Sobrevida Particionada
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas

7.1.1 População-alvo

Para esta análise foram considerados pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em tratamento de primeira linha.

7.1.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

7.1.3 Horizonte temporal

Baseado na história natural de sobrevivência dos pacientes com LLC, e no horizonte temporal trabalhado nos estudos a coorte hipotética do modelo foi simulada por um horizonte temporal de oito anos. Esse horizonte temporal é considerado suficiente para captar os custos e consequências relacionados à população-alvo.

7.1.4 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e benefícios, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde (29).

7.1.5 Desfechos de saúde

O desfecho de efetividade utilizado na análise foi o cálculo dos anos de vida ajustados por qualidade (*quality adjusted life years* - QALY) acumulados por cada estratégia ao longo do horizonte em análise. As informações relativas à utilidade nos estados de sobrevivência livre de progressão e progressão da doença foram extraídas da literatura internacional (31). As informações inseridas no modelo estão dispostas na Tabela 1.

Tabela 1 – Estimativas de utilidade média nos estados de saúde relacionados ao LLC

Estados de Saúde	Valor	IC _{95%}	Fonte
Sobrevivência livre de progressão	0,78	0,783-0,858	(31)
Progressão de doença	0,68	0,546-0,747	(31)

As informações relativas à sobrevivência dos pacientes foram obtidas a partir dos dados de curvas de SLP e SG extraídos para os pacientes que utilizaram FCR e para população que utilizou o esquema FC (26). O modelo utilizou as curvas completas do estudo até o final do horizonte temporal do modelo sem realizar extrapolações estatísticas, que produziram mais incerteza a análise (Figuras 4 e 5). As curvas foram extraídas por meio de digitalização com auxílio da ferramenta *WebPlotDigitizer* (32). Os dados para riscos de eventos adversos (Graus 3 e 4) foram obtidos em publicações de ECR (24,26). A neutropenia foi o evento adverso mais relevante com relação a frequência e custo de tratamento e foi o evento abordado na modelagem. As frequências encontradas foram 21% e 34% para FC e FCR, respectivamente.

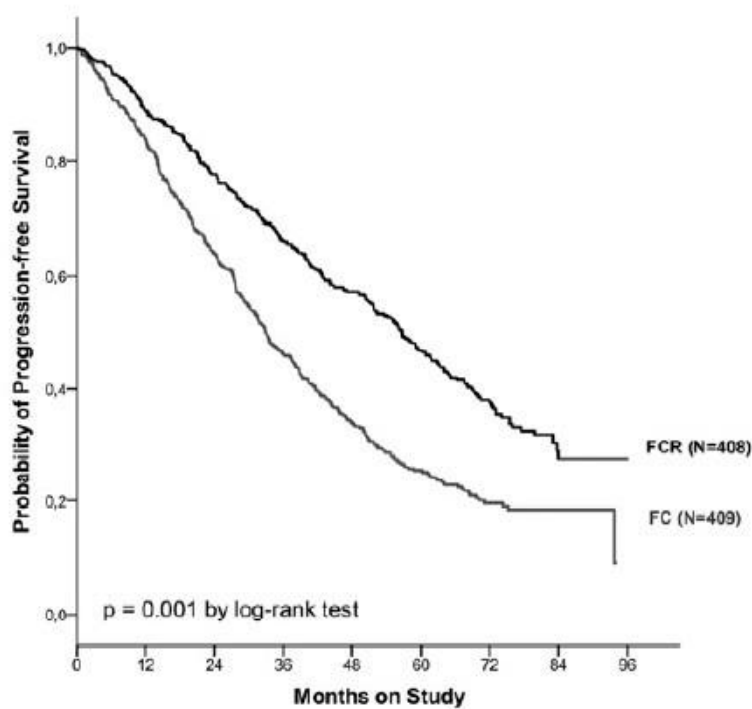


Figura 4 – Probabilidades de sobrevida livre de progressão (SLP) para tratamentos com quimioterapia (FC) e quimioimunoterapia (FCR).

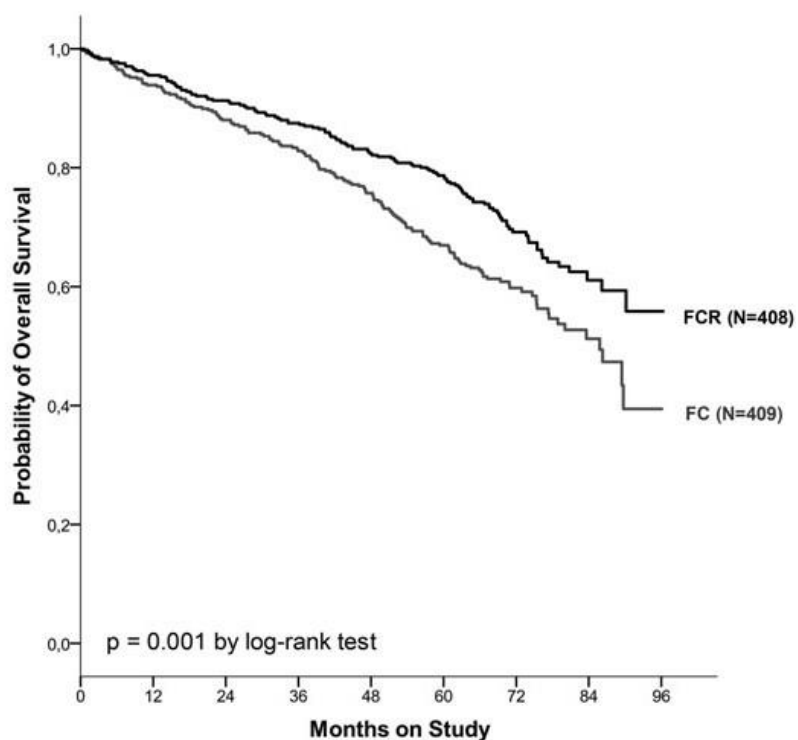


Figura 5 – Probabilidades de sobrevida global (SG) para tratamentos com quimioterapia (FC) e quimioimunoterapia (FCR).

7.1.6 Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos médicos relacionados ao cuidado de pacientes com LLC foram estimados a partir da identificação, mensuração e valoração dos recursos em saúde utilizados nas diferentes terapias avaliadas.

Os recursos relacionados a cada componente de cuidado incluem: custo dos medicamentos da intervenção e do comparador, tratamento da neutropenia, transfusão sanguínea, administração dos medicamentos e custo do tratamento de suporte aos pacientes com LLC. O custo dos medicamentos foi calculado segundo a superfície corporal de 1,81 m² (1,7 m e 70 kg) utilizando a equação de DuBois & DuBois (33). A posologia do rituximabe foi de 375 mg/m² no primeiro ciclo e do segundo ao sexto ciclo, a dose foi aumentada para 500 mg/m². A posologia da fludarabina foi de 25 mg/m² por cinco dias em cada ciclo e a posologia da ciclofosfamida foi de 400 mg/m² no primeiro e no quinto dia de cada ciclo. Para o tratamento da neutropenia foi considerado o uso de filgastrim 5 mcg/kg/dia por 14 dias (34). O custo de administração dos injetáveis foi calculado como sendo 30 minutos do trabalho de um técnico de enfermagem.

A valoração dos recursos em saúde foi realizada por meio de consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP) e ao Banco de Preços em Saúde (BPS).

Os parâmetros do modelo de custo e efetividade estão sistematizados no Quadro 13.

Quadro 13 – Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade.

Parâmetro	Medida	Fonte
Custo da administração da tecnologia	R\$ 8,99	(35)
Custo da ciclofosfamida ciclo 200mg	R\$ 37,84	(36)
Custo do filgastrim 200mcg	R\$ 406	(36)
Custo da fludarabina ciclo 50mg	R\$ 1.400	(36)
Custo do rituximabe 1º ciclo 100mg	R\$ 1.855	(36)
Custo do rituximabe 2º ao 6º ciclo 100mg	R\$ 2.385	(36)
Custo da transfusão procedimento	R\$ 662,15	(37)
Custo do tratamento suporte	R\$ 71,65	(38)
Probabilidade média de neutropenia com FC	0,210	(6)
Probabilidade média de neutropenia com FCR	0,337	(6)
Probabilidade média de transfusão com FC	0,658	(39)
Probabilidade média de transfusão com FCR	0,779	(39)
Superfície corporal	1,81m ²	(33)
Utilidade Progressão	0,68	(31)
Utilidade SLP	0,78	(31)

7.1.7 Abordagem analítica

Para análise de custo-utilidade, foi construído um modelo de sobrevida particionada, no *software* TreeAge, comparando as duas opções terapêuticas. O modelo é constituído de três estados de transição mutuamente exclusivos: (a) Sobrevida livre de progressão, (b) Progressão e (c) Morte (Figura 6).

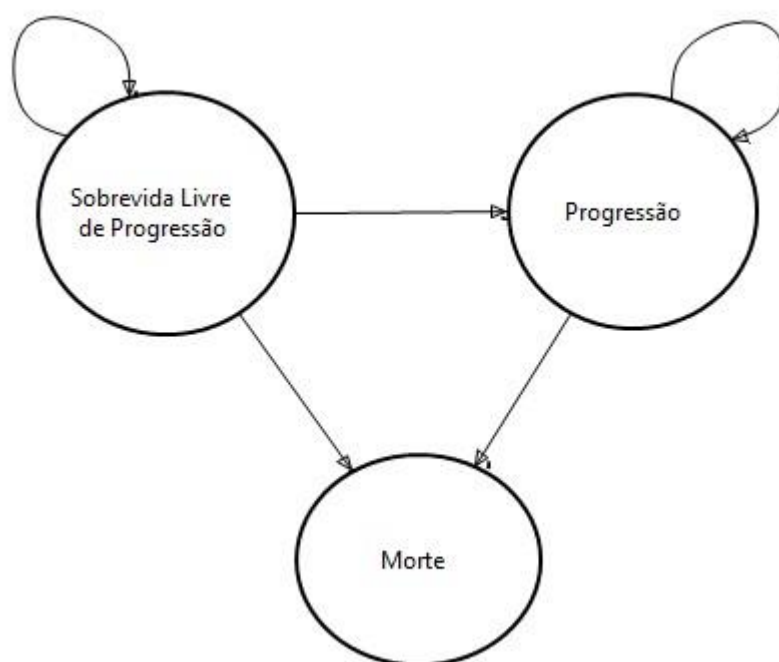


Figura 6 – Estados de transição do modelo econômico.

A partir dos dados de SLP e SG dos tratamentos analisados nos ensaios clínicos foram extraídas as curvas de Kaplan Meier no horizonte temporal completo de 96 meses e foram utilizadas no modelo como horizonte temporal total da análise. Essas curvas determinaram as probabilidades de transição tempo dependentes no modelo de sobrevida particionada nos ciclos mensais da simulação.

Os pressupostos do modelo foram: mortalidade geral de acordo com a idade no estado sem progressão; não retorno ao estado sem progressão; a utilidade depende apenas do estado de saúde; e todos os pacientes em progressão que ainda estavam fazendo o tratamento, suspendem o uso do medicamento.

7.1.8 Análise de sensibilidade

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI ou ICER) do modelo foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística (diagrama de tornado) para cada uma das comparações de tratamento.

Para avaliar a incerteza paramétrica das estimativas adotadas na análise econômica completa desenvolvida foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo. Além da análise da dispersão dos dados no plano de custo-efetividade foram construídas curvas de aceitabilidade. Para cada parâmetro considerado na análise de sensibilidade do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis.

7.1.9 Resultados

As estimativas obtidas permitiram avaliar os custos e os resultados em saúde para as intervenções e compará-las. A partir dos resultados da avaliação determinística foi possível verificar que ao final do horizonte temporal a estratégia FCR possui um custo incremental de R\$14.449,29 proporcionando um ganho incremental de 0,5 QALYs. Isso resulta em uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$28.564,07/QALY. A Tabela 2 e a Figura 7 ilustram o resultado desta análise.

Tabela 2 – Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento em primeira linha do LLC.

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER (R\$/QALY)
FC	14.657,69		4,51504686		
FCR	29.106,99	14.449,30	5,02090245	0,50585559	28.564,07

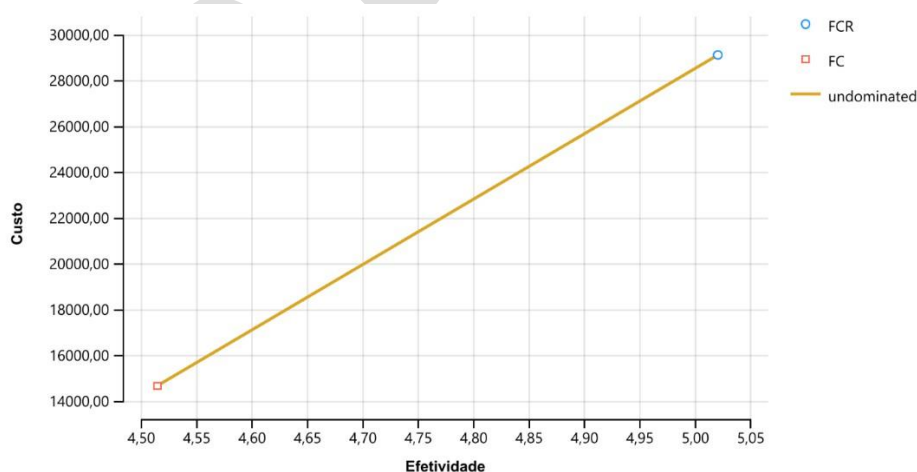


Figura 7 – Custo e efetividade das tecnologias avaliadas.

Os resultados das análises determinísticas são apresentados na Figura 8. O diagrama de tornado indicou que os componentes que mais impactaram no ICER foram: a utilidade da sobrevida livre de progressão e o custo do rituximabe

a partir do segundo ciclo. Em ambas as variações dos parâmetros o ICER não ultrapassou o valor de R\$40.000/QALY, valor equivalente a 1 PIB *per capita* (40).

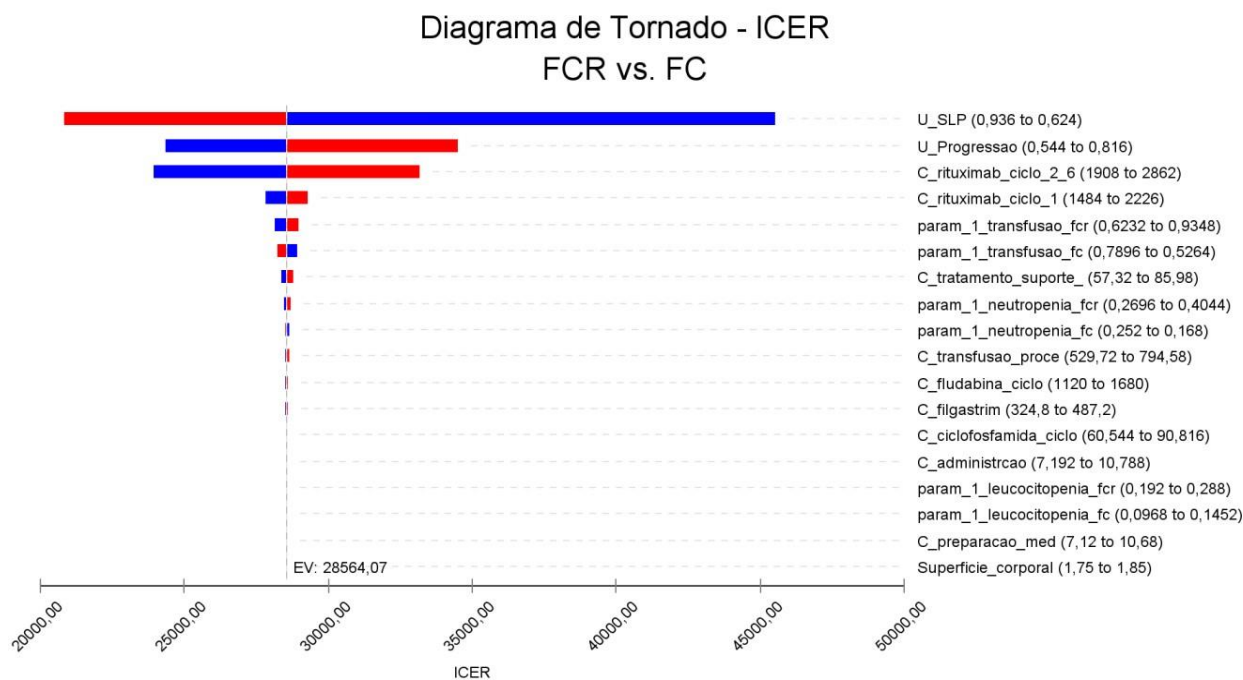


Figura 8 – Diagrama de tornado das tecnologias avaliadas.

Com o resultado da análise de sensibilidade probabilística, após 1.000 simulações de Monte Carlo, foi possível realizar o gráfico de dispersão das alternativas, conforme apresentado na Figura 9. Observa-se que a grande maioria das simulações ficaram abaixo do limiar de R\$40.000/QALY. Em todas as simulações o FCR foi mais caro e mais efetivo e 91,19% delas ficaram abaixo do limiar de custo-efetividade. A curva de aceitabilidade (Figura 10) mostra que o esquema FCR é custo-efetivo a partir de limiares de disposição a pagar de R\$28.000/QALY.

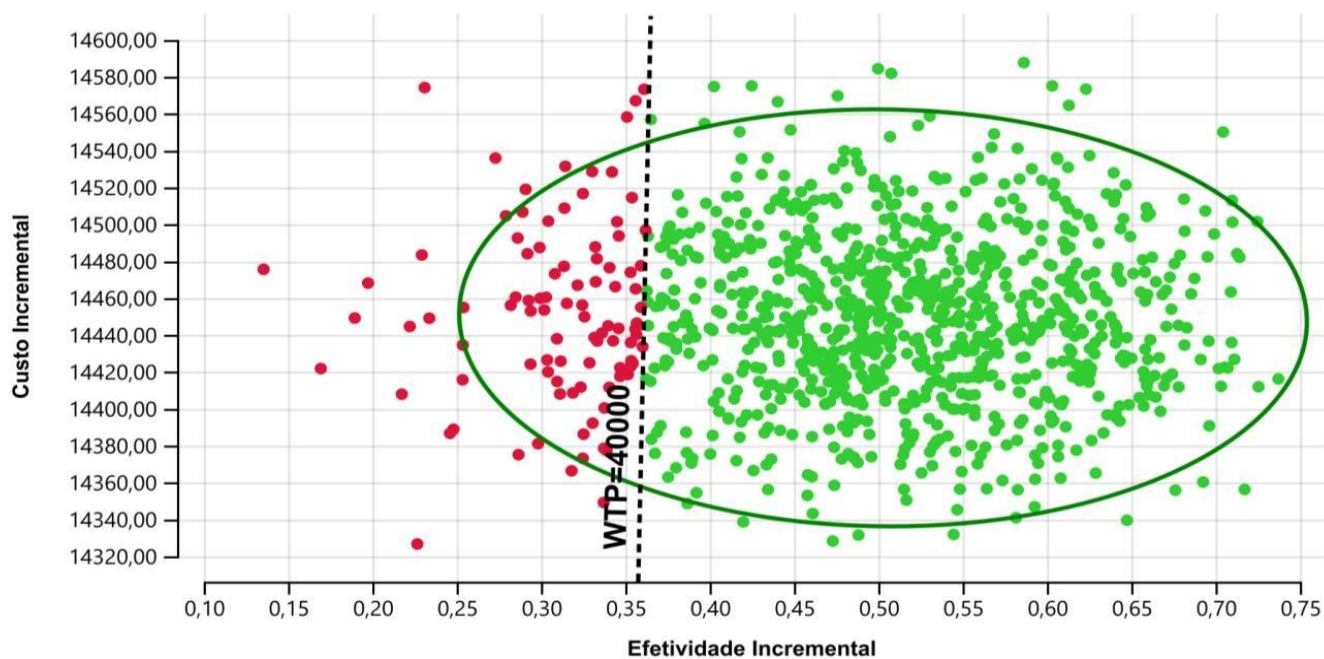


Figura 9 – Análise de sensibilidade probabilística da efetividade incremental em relação ao custo.

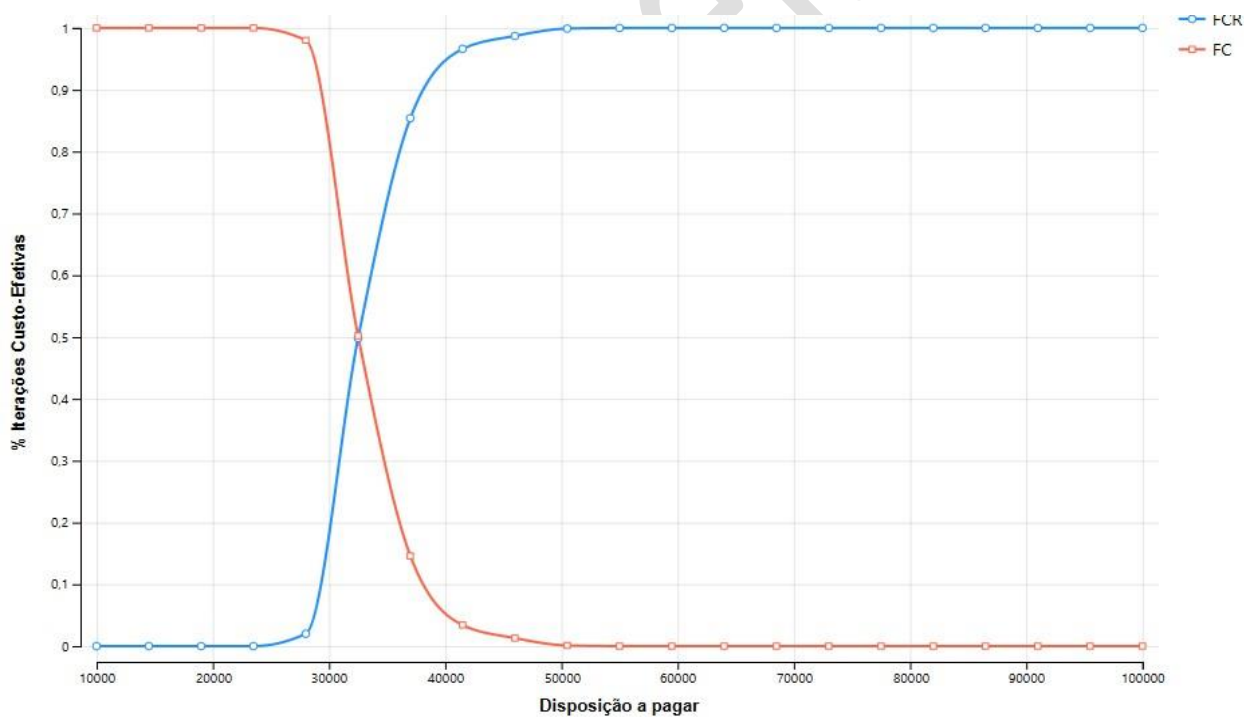


Figura 10 – Curva de aceitabilidade das tecnologias avaliadas.

7.2 Impacto orçamentário

Para o impacto orçamentário foi realizado o levantamento da quantidade de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) aprovadas por ano para o tratamento de LLC por meio do procedimento do SIGTAP 03.04.03.005-8 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA - 1ª LINHA. Esse levantamento foi realizado para o período de 2017 a 2021 onde a quantidade de APAC aprovadas por ano permaneceu relativamente estável (Figura 11). Considerando esses dados, a média de APACs registradas por ano, foi de 7.098.

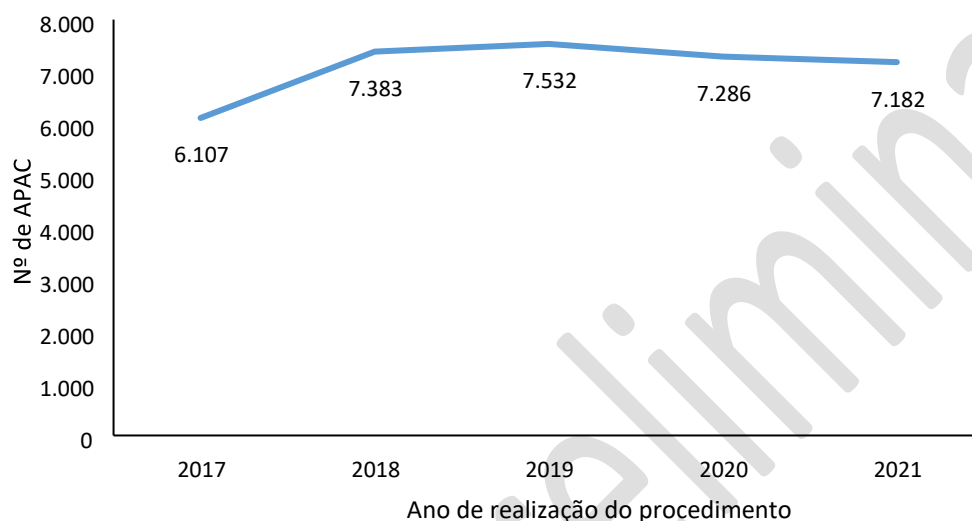


Figura 11 – Quantitativo de APACS para quimioterapia de LLC – 1ª linha de tratamento entre os anos de 2017 e 2021.

Os valores de tratamento por ciclo de cada esquema terapêutico (FC e FCR) foram calculados considerando as posologias dos medicamentos e os preços encontrados no Banco de Preços em Saúde (BPS). Para o esquema FC, o custo se mantém o mesmo para os seis ciclos de tratamento. Para o esquema FCR, a posologia do rituximabe é diferente do primeiro para os demais ciclos, quando acontece um aumento de dose. Para simplificar foi calculada uma média ponderada do custo do rituximabe em uso nos seis ciclos de tratamento. A posologia do rituximabe é de 375 mg/m² no primeiro ciclo e de 500 mg/m² do segundo ao sexto ciclo. Isso resulta em um custo médio mensal de FCR de R\$3.772,34. O custo mensal de FC é R\$1.475,68 considerando suas respectivas posologias. Esses valores foram multiplicados pelo número de APACS por ano e pelo *market share* relativo a cada esquema terapêutico para estimar o impacto anual de cada alternativa.

O *market share* proposto para o primeiro ano de incorporação foi de 60% utilizando o esquema FCR aumentando 10% ao ano até o quinto ano, quando termina o horizonte temporal do modelo. A Tabela 3 ilustra a distribuição do *market share* ao longo do modelo.

Tabela 3 – Market share proposto para cada esquema terapêutico em cinco anos.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
FC	40%	30%	20%	10%	0%
FCR	60%	70%	80%	90%	100%

7.2.1 Resultados

Os resultados da análise são expressos pela multiplicação do (número médio de APACs) * (Custo médio do esquema terapêutico) * (Market Share). Depois de calculado o custo total anual de cada esquema terapêutico o impacto orçamentário incremental é obtido na subtração do (Custo anual do esquema FCR) – (Custo anual do esquema FC). No primeiro e no quinto ano, o resultado do impacto orçamentário incremental é de R\$ 11.875.890,94 e R\$ 26.776.069,32, respectivamente. A Tabela 4 mostra o resultado da análise a cada ano.

Tabela 4 – Impacto orçamentário incremental em reais em cinco anos.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
FC	4.189.750,66	3.142.312,99	2.094.875,33	1.047.437,66	-	10.474.376,64
FCR	16.065.641,59	18.743.248,52	21.420.855,46	24.098.462,39	26.776.069,32	107.104.277,28
Incremental	11.875.890,94	15.600.935,53	19.325.980,13	23.051.024,72	26.776.069,32	96.629.900,64

Dado que o modelo de financiamento da quimioterapia no SUS é realizado por meio de APAC foi construída uma análise de sensibilidade já que o uso da fludarabina com a ciclofosfamida pode ser substituído na prática por outro esquema que pode ser mais ou menos custoso que o FC. Foi construída uma análise onde o custo do FC variou 50% para menos (Tabela 5) e 50% para mais (Tabela 6). O impacto orçamentário em cinco anos variando o custo do FC variou de R\$91 milhões a R\$101 milhões.

Tabela 5 – Análise de sensibilidade do custo em reais do esquema FC (50% para menos).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
FC	2.094.875,33	1.571.156,50	1.047.437,66	523.718,83	-	5.237.188,32
FCR	16.065.641,59	18.743.248,52	21.420.855,46	24.098.462,39	26.776.069,32	107.104.277,28
Incremental	13.970.766,26	17.172.092,03	20.373.417,79	23.574.743,56	26.776.069,32	101.867.088,96

Tabela 6 – Análise de sensibilidade do custo em reais do esquema FC (50% para mais).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
FC	6.284.625,98	4.713.469,49	3.142.312,99	1.571.156,50	-	15.711.564,96
FCR	16.065.641,59	18.743.248,52	21.420.855,46	24.098.462,39	26.776.069,32	107.104.277,28
Incremental	9.781.015,61	14.029.779,04	18.278.542,46	22.527.305,89	26.776.069,32	91.392.712,32

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Em termos de via de administração, tanto a quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida, como o rituximabe são de administração intravenosa ou oral, essa não seria uma característica que diminuiria a implementação. Na prática, serviços de saúde habilitados (CACON e UNACON) podem utilizar rituximabe em associação ao esquema de quimioterapia para LLC realizando a compra via Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC-ONCO). O SUS disponibiliza rituximabe para o tratamento da artrite reumatoide e linfomas não-Hodgkin - linfoma de grandes células B e linfoma folicular, sendo assim, na hipótese de ampliação do uso, o medicamento poderia ser adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde para essa indicação.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas nos sítios eletrônicos das agências internacionais: *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido; *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália (Quadro 13).

O NICE publicou em julho de 2009 e atualizou em abril de 2014 documento declarando que rituximabe em combinação com fludarabina e ciclofosfamida era recomendado como opção para o tratamento de primeira linha de LLC em pacientes para os quais a combinação de fludarabina e ciclofosfamida era considerada apropriada. A recomendação também se aplicava a biossimilares de rituximabe que possuíssem autorização de comercialização para a mesma indicação (16).

O SMC publicou em junho de 2009 recomendação sobre o uso de rituximabe em combinação com fludarabina e ciclofosfamida no tratamento de primeira linha de pacientes com LLC. Contudo, frisou que os participantes do estudo clínico principal apresentaram *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 ou 1 e eram mais jovens que os pacientes geralmente observados na prática. Portanto, a evidência em pacientes com mais de 70 anos de idade foi considerada limitada (17).

Segundo a CADTH o tratamento padrão de primeira linha para pacientes elegíveis com LLC (ou seja, mais jovens e hígidos) é a associação entre fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe. Esta terapia pode ser inadequada para pacientes mais velhos, menos hígidos ou aqueles que apresentam fatores prognósticos de alto risco (por exemplo: mutações TP53, IGHV não mutado ou deleção cromossômica 17p) (18).

O PBAC atualizou em julho de 2017 sua recomendação sobre o rituximabe para incluir o tratamento de todos os cânceres linfoides positivos para CD20 em combinação com quimioterapia. Desse modo, rituximabe em combinação com quimioterapia foi incluído na lista consolidada de reembolso para tratamento de primeira linha da LLC (41).

Quadro 14 – Recomendação das Agências de ATS para tratamento de primeira linha de LLC.

Medicamentos	Recomendação das Agências de ATS (tratamento de primeira linha de LLC)			
	NICE	SMC	CADTH	PBAC
Rituximabe	SIM	SIM	SIM	SIM

Legenda: NICE – *National Institute for Clinical Excellence*; SMC – *Scottish Medicines Consortium*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™* para localizar potenciais novos medicamentos para primeira linha de tratamento da LLC. As buscas foram realizadas em 22 de julho de 2022 e atualizadas em 05 de setembro de 2022 e 24 de março de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (i) *ClinicalTrials.gov* search results (advanced search): **chronic lymphocytic leukemia | first-line of treatment | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 2, 3, 4.**
- (ii) *Cortellis*: Current Development Status (Indication (**Chronic lymphocytic leukemia**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 2 Clinical or Phase 3 Clinical)).

Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ou com ensaio clínico completo há mais de cinco anos não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

No Quadro 14 são apresentadas as sete tecnologias identificadas, suas características e situação regulatória em relação ao registro para o tratamento de primeira linha do LLC. Foram identificados medicamentos nas formas oral, intravenosa e subcutânea; das classes de inibidor beta da proteína quinase C (MS-553), inibidores de tirosina quinase de Bruton (orelabrutinibe e pirtobrutinibe), anticorpos monoclonais (ublrituximabe e lirlumabe) e vacinas peptídicas derivadas de PD-L1 e PD-L2 (IO-103 e IO-120 + IO-103). As tecnologias com ensaios clínicos completos são: lirlumabe, IO-103 e IO-120 + IO-103. As demais tecnologias estão sendo avaliadas em ensaios clínicos em andamento com previsão de finalização entre 2023 e 2030. Não foram identificados resultados para as tecnologias identificadas.

Quadro 15 – Medicamentos potenciais para LLC em tratamento de primeira linha.

Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agência de ATS
MS-553	Inibidor beta da proteína quinase C	Oral	Fase 2 em andamento até 02/2023	Anvisa, EMA e FDA: não tem registro	NICE e CADTH: não avaliado
Orelabrutinib	Inibidor de tirosina quinase de Bruton (BTK)	Oral	Fase 2 em andamento até 06/2023	Anvisa, EMA e FDA: não tem registro	NICE e CADTH: não avaliado
Pirtobrutinibe (Jaypirca [®]) ^a	Inibidor de tirosina quinase de Bruton (BTK)	Oral	Fase 3 em andamento até 07/2026	Anvisa, EMA e FDA: não tem registro	NICE e CADTH: não avaliado
Ublituximab (TG-1801) ^{b,c}	Anticorpo monoclonal anti-CD20	Intravenoso	Fase 2 em andamento até 01/2030	Anvisa, EMA e FDA: não tem registro	NICE e CADTH: não avaliado
IO-120 + IO103	Combinação de vacinas peptídicas derivadas de PD-L1 e PD-L2	Subcutâneo	Fase 2 completo em 03/2021	Anvisa, EMA e FDA: não tem registro	NICE e CADTH: não avaliado
IO-103	Vacina peptídica derivada de PD-L1	Subcutâneo	Fase 2 completo em 03/2021	Anvisa, EMA e FDA: não tem registro	NICE e CADTH: não avaliado
Lirilumab	Anticorpo monoclonal	Intravenoso	Fase 2 completo em 08/2019	Anvisa, EMA e FDA: não tem registro	NICE e CADTH: não avaliado

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis[™] da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 24/03/2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Observações: ^a Medicamento sem registro, mas com DCB (Denominação Comum Brasileira) publicada em 2022; ^b Ensaio clínico com associação do ublituximab com acalabrutinibe e umbralisib. ^c Ensaio clínico com duas coortes separadas: pacientes sem tratamento prévio e refratários.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do rituximabe associado à fludarabina e ciclofosfamida (FCR) aumentou a SLP e a SG de pacientes com LLC em primeira linha tratamento, em comparação aos pacientes que receberam fludarabina e ciclofosfamida (FC). A frequência de pacientes com pelo menos um EA foi superior no grupo que recebeu FCR em comparação ao grupo que recebeu FC. Quanto aos EA graus 3 e 4, tais como: leucocitopenia, neutropenia e toxicidade hematológica foram significativamente mais frequentes no grupo tratado com FCR.

Para elaboração deste relatório foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado (CLL-8), que atendeu à proposta da pergunta PICO. Uma limitação foi a idade mediana dos pacientes (61 anos), inferior à média da população de pacientes com LLC (idade mediana de início da doença em torno de 70 anos). Em contrapartida, existem evidências de um ganho em eficácia da adição de rituximabe a outros esquemas quimioterápicos, a exemplo do clorambucil, o que tem refletido na adoção desse tratamento na prática clínica (42).

Na avaliação econômica foi verificada que a estratégia FCR apresentou custo incremental de R\$14.449,29, proporcionando um ganho incremental de 0,5 QALY em comparação ao tratamento com FC. Isso resultou em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI ou ICER) de R\$28.564,07/QALY.

O impacto orçamentário incremental foi calculado para um horizonte temporal de cinco anos utilizando dados dos custos médios de cada esquema terapêutico, multiplicados pela quantidade média de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) aprovadas entre 2017 e 2021 para o tratamento de LLC com quimioterapia em primeira linha, e pelo *market share* relativo a cada esquema terapêutico. Em cinco anos o impacto orçamentário incremental variou entre R\$11.875.890,94 e R\$26.776.069,32 para o FCR.

Portanto, a opção terapêutica FCR mostrou-se uma alternativa custo-efetiva para indivíduos hígidos. Além disso, a inclusão do rituximabe associado à fludarabina e ciclofosfamida possibilita a atualização de opções terapêuticas para o tratamento em primeira linha da LLC para todos os pacientes atendidos pelo SUS e equipara as recomendações do Brasil às das principais agências internacionais de ATS.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para a Perspectiva do Paciente durante o período de 13/02/2023 a 26/02/2023 e duas pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita a partir de sorteio entre o grupo de inscritos.

O participante relatou que foi diagnosticado com LLC em 2009, quando tinha 50 anos de idade. O estágio da doença foi considerado Rai II e Binet B, com risco intermediário. Seu exame de sangue apresentava mais de 30.000 leucócitos e 88% de linfócitos. Como não apresentava outras condições de saúde e sua idade não era elevada, depois de três meses do diagnóstico, foi recomendada como primeira opção de tratamento o rituximabe com a quimioterapia com a fludarabina e a ciclofosfamida.

Iniciou o tratamento em janeiro de 2010, que foi coberto pelo seu plano de saúde e era constituído por seis ciclos mensais de aplicação dos medicamentos. O primeiro ciclo foi realizado com o paciente internado, sendo dois dias de aplicação, o primeiro com o rituximabe e seguinte com a fludarabina e com a ciclofosfamida. Os ciclos seguintes foram realizados em ambulatório.

A equipe médica o havia alertado sobre o impacto do tratamento para determinadas condições clínicas, que um paciente mais idoso, ou com outras doenças, poderia ter graves reações. Ele relatou que houve um impacto em sua saúde, como a perda de neutrófilos, mas ao fim dos seis ciclos, que foi em junho de 2010, já estava estabilizado e com a LLC em remissão. Ficou algum tempo com imunidade muito baixa, mas ele tinha medicamento de suporte e acompanhamento mensal com a realização de exames. No momento não apresenta complicações da doença, ainda está em remissão e contou que tem ótimas condições clínicas.

Quando questionado se teve algum outro evento adverso, além da redução de neutrófilos no sangue e da baixa da imunidade, indicou que com o uso da fludarabina teve uma anemia hemolítica, mas após o uso de corticoides, o problema foi resolvido. Relatou que também fez uso de antibióticos e antifúngicos durante todo o tratamento e não teve eventos adversos. Sua imunidade permaneceu baixa depois de um ou dois anos do fim do tratamento, mas que isso era esperado e ele havia sido alertado pela equipe médica.

O vídeo da apreciação inicial deste tema pode ser acesso [aqui](#).

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 28 de março de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS do rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. Para essa recomendação, a Conitec considerou a tecnologia eficaz, segura e custo-efetiva.

13. REFERÊNCIAS

1. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H TJ. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Revise. Lyon: IARC Press; 2008.
2. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLC de, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2016;38(4):346–57.
3. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 2016;104:169–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.003>
4. National Institutes of Health. Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
5. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
6. 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*. 2018;131(25):2745–60.
7. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021;32(1):23–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
8. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(2):185–217.
9. Hallek M, Othman Al-Sawaf. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*; 2022.
10. Bryan J, Borthakur G. Role of rituximab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2011;7(1):1–11.
11. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=103705>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Consultas [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000202119750/?nomeProduto=mabthera>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo. 2017;2012–5.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 956, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. 2014;

15. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. 2021;1–50. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20211112_Portaria_Conjunta_16_PCDT_AIJ.pdf
16. National Institute for Health and Clinical Excellence, (NICE). Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. NICE Guidelines. 2009;(December):1–33.
17. Scottish Medicines Consortium. Rituximab, 100mg and 500mg concentrate for solution for infusion (MabThera®) No. (540/09) Roche. The National medical journal of India [Internet]. 2009;(June):1– 8. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-mabtherafullsubmission-54009/>
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Review Provisional Funding Algorithm Chronic Lymphocytic Leukemia [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cadth.ca/node/111059>
19. Bio-manguinhos. Bio-Manguinhos Rituximabe.
20. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews [Internet]. 2016;5(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. The BMJ. 2021;372.
22. Cheng MM, Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, Blough DK DE. A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treatment Review. 2012;38:1004–11.
23. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. First-line treatments for chronic lymphocytic leukaemia: interpreting efficacy data by network meta-analysis. Annals of Hematology. 2015;94:1003–9.
24. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2010;376(9747):1164–74.
25. National Library of Medicine (U.S.). (2006, January – 2013, September). Fludarabine and Cyclophosphamide With or Without Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic BCell Lymphocytic Leukemia (CLL-8). Identifier: NCT00281918. Disponível em: h [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00281918>
26. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208–15.
27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. The BMJ. 2019;366:1–8.
28. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2022. [Internet]. Available from: Available from gradepr.org
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília; 2014. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf

30. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2013 Apr;29(2):117–22.
31. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O’Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: A cross-sectional utility study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010;8:1–9.
32. Ankit Rohatgi. WebPlotDigitizer. Pacifica, California, USA.;
33. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* [Internet]. 1989;5(5):303–11; discussion 312-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2520314>
34. Szende A, Urwongse J, Szabo E, Klustersky J, Mueller U, Stefani S, et al. Cost-effectiveness and budgetary impact of lipegfilgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia in Brazil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2018;10(2):107–17.
35. Garicochea B. Patogênese da leucemia linfóide crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2005;27(4):241–6.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de preços em saúde [Internet]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>
37. Costa EP da SR. Custos da doação de sangue e hemocomponentes em um hemocentro público brasileiro: do doador ao receptor. 2018;1–26.
38. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP- Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
39. Roche Products Limited. Rituximab for the 1st Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia. London.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. 2022.
41. Australian Government Department of Health. Rituximab: Solution for I.V. infusion 100 mg in 10 mL, 2 vials, Solution for I.V. infusion 500 mg in 50 mL, 1 vial; Riximyo®. 2018. p. 1–48.
42. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(12):1101–10.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136