



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

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 do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo em Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patricia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

RITUXIMABE

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

O que é a leucemia linfocítica crônica?

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) ocorre quando os linfócitos B (células do sangue responsáveis pela defesa do organismo a partir da produção de anticorpos e pela memória imunológica) passam a se reproduzir de forma acelerada e desordenada e perdem sua função. O diagnóstico é estabelecido por meio de exames de sangue, a fim de contar e identificar células anormais do sangue e observar quais tipos de células estão presentes na amostra analisada e sua quantidade.

A maior parte dos pacientes não apresentam, nos resultados de seus exames, parâmetros compatíveis com os critérios utilizados para o diagnóstico e não necessitam de tratamento. Entretanto, alguns apresentam a doença em estágio mais avançado e precisarão do tratamento logo após o diagnóstico. Entre os principais sintomas percebidos estão o inchaço nos linfonodos localizados no pescoço, axila e virilha (também conhecido por ínguas), aumento do baço, diminuição do número de plaquetas no sangue, anemia, cansaço, febre, perda de peso, sensação de saciedade precoce ao se alimentar e excesso de produção de suor à noite.



A LLC ocorre com mais frequência em homens, com idade entre 65 e 74 anos. Nos Estados Unidos, estimou-se que, entre os anos de 2014 e 2018, a taxa de incidência de LLC foi de 4,9 casos a cada 100.000 indivíduos, por ano. No Brasil não há estimativas específicas para a LLC. Contudo, considerando todos os tipos de leucemia, foram esperados 5.920 novos casos em homens e 4.890 em mulheres para cada ano entre 2020 e 2022.

Para avaliação da progressão da doença são utilizados os sistemas Rai e Binet, baseados em indicadores físicos (presença de linfonodos, baço e fígado aumentados) e parâmetros sanguíneos (anemia ou redução do número de plaquetas no sangue):

Sistema Rai		
Estadiamento		Definição
Baixo risco	Rai 0	Linfocitose (aumento da contagem de linfócitos acima do esperado)
Risco intermediário	Rai I	Linfocitose e linfadenopatia (linfonodos de tamanho, consistência ou quantidade anormais)
	Rai II	Linfocitose e aumento do fígado ou do baço, com ou sem linfadenopatia
Alto risco	Rai III	Linfocitose e baixa quantidade de hemoglobina, com ou sem linfadenopatia ou aumento do fígado, baço ou linfonodos
	Rai IV	Linfocitose e baixa quantidade de plaquetas, com ou sem linfadenopatia ou aumento do fígado, baço ou linfonodos

Sistema Binet	
Estadiamento	Definição
A	Menos de três regiões de linfonodos envolvidas
B	Três ou mais regiões de linfonodos envolvidas
C	Baixa quantidade de hemoglobina e de plaquetas no sangue

Como os pacientes com leucemia linfocítica crônica são tratados no SUS?

Atualmente, não há uma Diretriz Diagnóstica Terapêutica (DDT) para LLC no Brasil e são utilizadas recomendações de associações e sociedades de hematologia nacionais e internacionais para seu tratamento.

No caso de pacientes recém diagnosticados, com doença em estágio inicial, que não apresentam sintomas, nos estágios 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 com frequência.

O tratamento deve ter início somente em pacientes que progridam ou apresentem sintomas, com indicadores de doença ativa, o que inclui casos em estágios Binet A e B ativos; Rai 0, I, II ativos; Binet C e Rai III, IV. Além disso, o tratamento deve ser baseado na opinião de especialistas que consideram a situação genética do paciente, assim como presença de outras doenças, suas preferências, disponibilidade de medicamentos e potencial de cumprir o tratamento até o fim.

Para os indivíduos em boas condições físicas e ausência de outras doenças ou presença de outras condições de saúde leves, o tratamento composto por quimioterapia com Fludarabina, Ciclofosfamida, associado ao uso de Rituximabe (FCR) pode ser utilizado como primeira opção. Para pacientes acima de 65 anos de idade, são considerados o uso de bendamustina ou clorambucil associados ao rituximabe. Já para pacientes com condições físicas prejudicadas podem ser utilizados: venetoclax, obinutuzumabe, ibrutinibe, acalabrutinibe, clorambucil usados isoladamente ou associados, a depender da regulamentação de uso e disponibilidade das opções medicamentosas.

Medicamento analisado: rituximabe

O Instituto Nacional do Câncer, do Ministério da Saúde (INCA/MS) solicitou à Conitec a avaliação sobre a incorporação do rituximabe em associação à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida no Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento em primeira linha da leucemia linfocítica crônica.

O rituximabe é um anticorpo produzido fora do organismo humano, que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à destruição dessas células, que quando estão fora da normalidade causam doenças como a LLC. Atualmente, o medicamento apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e é indicado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica, para o tratamento de pacientes não tratados previamente e para os pacientes que não tiveram melhoras com outro tratamento.

As evidências indicam que o uso do rituximabe associado à quimioterapia com a Fludarabina e Ciclofosfamida (FC) apresenta uma redução de 41% no risco de morte ou de progressão da LLC, em comparação ao uso isolado da associação FC. Com relação ao tempo de vida do paciente sem a progressão da LLC, foi calculado uma mediana de 51,8 meses para os pacientes que fizeram uso do rituximabe junto à FC e de 32,8 meses para pacientes que só tiveram tratamento com a quimioterapia FC. Esse aumento do tempo de vida sem a progressão da doença foi observado tanto em pacientes com menos de 65 anos, quanto em pacientes com mais de 65 anos. Alguns eventos adversos foram mais relatados entre os pacientes que usaram rituximabe em associação à FC, tais como: redução do número de neutrófilos e leucócitos no sangue.

Para a avaliação econômica, foi comparado o uso do rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida com o uso isolado da quimioterapia como primeira opção de tratamento para a LLC. Assim, a incorporação do rituximabe geraria um incremento de R\$ 28.564,07 a cada ano de vida de qualidade ganho entre os pacientes. O impacto orçamentário variou de \$ 11.875.890,94 a R\$ 26.776.069,32.

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 o 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, 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 [acesado aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação ao SUS do rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. Esse tema foi discutido durante a 117ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 28 e 29 de março de 2023. Na ocasião, os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que a tecnologia é eficaz, segura e custo-efetiva.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 15, durante 20 dias, no período de 02/05/2023 a 22/05/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 14 contribuições, sendo dez técnico-científicas e quatro sobre experiência ou opinião. Todas as contribuições técnico-científicas se mostraram favoráveis à recomendação da Conitec de incorporação do rituximabe para tratamento da LLC e apenas uma contribuição de experiência e opinião declarou não ter opinião formada sobre o tema, de maneira que o restante também concordou com a incorporação. Não foram apresentados argumentos discordantes da recomendação inicial relacionados às informações sobre evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário.

Recomendação final da Conitec

O Comitê de Medicamentos da Conitec, durante a 120ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 28 e 29 de junho de 2023, recomendou, por unanimidade, a incorporação no SUS do rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. Na ocasião, os membros do Comitê consideraram que não foram recebidas informações durante a consulta pública que pudessem modificar a recomendação preliminar.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação, no âmbito do SUS, do rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).