

São Paulo, 22 de maio de 2023.

OFÍCIO ABHH 038/2023

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS)
Ministério da Saúde
Brasília – DF

Referente: Consulta Pública nº 15.

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

Prezados Senhores,

A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob nº 11.422.382/0001-68, vem, respeitosamente, por meio desta, contribuir com a Consulta Pública da CONITEC nº 15/2023, iniciada em 02 de maio de 2023.

Em resposta as considerações do Relatório e utilizando-se do espaço da Consulta Pública, a ABHH vem apresentar suas contribuições.

1- CONTEXTO GERAL

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença monoclonal linfoproliferativa, que acomete principalmente idosos e homens. (1–3) Clinicamente se caracteriza pela proliferação com posterior acúmulo de linfócitos de células B maduros, mas com disfunção imunológica. Os principais locais de LLC primária são os linfonodos, o baço, a medula óssea e o sangue periférico. (4)

Na maioria dos pacientes, a LLC apresenta-se de forma assintomática, sendo identificada através de exames de rotina. Apesar disso, um grupo menor de pacientes é identificado quando procuram assistência médica apresentando aumento de volume nos linfonodos, mas sem presença de dor, geralmente na região cervical. (5) Além disso, outros sintomas não específicos podem ser relatados por pacientes com LLC, como hepatomegalia, esplenomegalia, sintomas inespecíficos que os pacientes com LLC podem apresentar são: hepatomegalia, citopenias por mecanismos autoimunes, sudorese noturna, febre e perda de peso. (6,7)

A LLC é o tipo de leucemia mais comum nos países ocidentais, representando até 30% de todos os casos de leucemia nesses países. (8) Em estudo que avaliou a carga da LLC entre 1990 e 2019 no mundo, ao longo desses 30 anos, observou-se aumento da incidência da doença, que passou de 0,76 novos casos a cada 100.000 pessoas em 1990 a 1,34 novos casos a cada 100.000 pessoas em 2019. Nesse estudo também foram observados aumentos nos anos de vida ajustados por incapacidade (de 9,20 por 100.000 pessoas em 1990 a 12,26 por 100.000 pessoas em 2019) e na mortalidade (de 0,40 por 100.000 pessoas em 1990 a 0,58 por 100.000 pessoas em 2019). Tais achados indicam uma

evolução da incidência da doença, acompanhado do aumento da sua carga, o que afeta tanto pacientes quanto sociedades e indica a necessidade de realocação de recursos médicos para atender a esse grupo. (9)

Neste cenário, é importante que os pacientes com LLC no Sistema Único de Saúde (SUS) tenham acesso a terapias capazes de reduzir a carga da doença e prolongar a sua sobrevivência.

2- EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA LLC E NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS NO SUS

As descobertas relacionadas a fisiopatologia da LLC e o entendimento dos mecanismos biológicos da doença levaram ao desenvolvimento de novas terapias ao longo dos anos, o que resultou em evolução importante dos desfechos dos pacientes acometidos. (10)

Nos anos 40, os glicocorticoides representaram a primeira terapia sistêmica para LLC. Nos dias atuais, tais fármacos não fazem mais parte da terapia padrão da doença, sendo seu uso nichado para pacientes refratários e de alto risco e em associação com outros fármacos. Isso se deu pois ao longo dos anos descobriu-se que seus efeitos na resposta eram transitórios, além da carga de eventos adversos (EAs) associada ao seu uso em longo prazo. Nos anos 50, foi iniciado o uso de agentes alquilantes, como clorambucila, ciclofosfamida e bendamustina, que até hoje fazem parte do arsenal de terapias padrão de LLC. (11)

Nos anos seguintes, análogos de purina como fludarabina e pentostatina passaram a ser utilizados em monoterapia e depois em combinações com agentes alquilantes, como por exemplo a combinação de fludarabina e ciclofosfamida. Tal combinação levou a aumento da taxa de resposta global e da sobrevivência livre de progressão (SLP) quando comparada a monoterapia. Entretanto, o principal avanço do manejo da LLC aconteceu após o advento do rituximabe nos anos 90. Apesar de seu uso em monoterapia não levar a grandes benefícios clínicos, sua combinação com fludarabina e ciclofosfamida, denominada quimioimunoterapia, transformou o tratamento de pacientes com LLC. Pela primeira vez, observou-se uma taxa de resposta completa maioritária (entre 40% e 70%) dos pacientes recém-diagnosticados com LLC apresentava resposta completa após seis ciclos de tratamento, além de prolongamento da sobrevivência. A partir desse momento, a quimioimunoterapia passou a representar o padrão ouro do tratamento da LLC. (10–12)

Conforme apontado no Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), atualmente não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para LLC no cenário do SUS. (13) Esses pacientes são tratados de acordo com quimioterapia, uma combinação entre fludarabina e ciclofosfamida, uma combinação que, conforme mencionada anteriormente, deixou de ser a melhor terapia disponível para pacientes com LLC há alguns anos. (10–12) Assim, a terapia disponível no SUS para tais pacientes está desatualizada, o que além de impactar negativamente no paciente, leva a uma carga ao sistema de saúde que precisa lidar com os impactos econômicos do manejo da progressão da doença.

O uso de rituximabe em combinação com fludarabina e ciclofosfamida em primeira linha de tratamento de pacientes com LLC é recomendado por *guidelines* nacionais e internacionais, principalmente, mas não exclusivamente para pacientes hígidos. (7,14,15) Além disso, agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) avaliaram o uso desta combinação, incorporando-a para o uso em pacientes com LLC em primeira linha nos sistemas de saúde da Austrália, Reino Unido e Canadá, desde 2009. (16–18) Tais recomendações, foram baseadas nas publicações do

estudo CLL-8 que avaliou o uso de rituximabe em combinação com fludarabina e ciclofosfamida em primeira linha de tratamento de pacientes com LLC frente a fludarabina e ciclofosfamida, identificando aumento significativo da SLP com a intervenção, além de perfil de segurança gerenciável, inclusive em análise em longo prazo (96 semanas). (19,20) De fato, o *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) apontou que a SLP foi associada a melhora importante da qualidade de vida quando comparada com o estado sintomático de progressão e que a remissão induzida pelo primeiro tratamento é a que tem maior probabilidade de ser a mais longa e com maior impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. (16)

Assim, é possível afirmar que as opções terapêuticas para o tratamento em primeira linha de pacientes com LLC no SUS está defasado, necessitando de atualização. Nesse cenário, rituximabe, uma terapia disponível no SUS para outras indicações (13), pode ser considerado uma alternativa terapêutica importante se utilizada em combinação com fludarabina e ciclofosfamida, capaz de levar a importantes benefícios clínicos a esses pacientes.

3- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ABHH, alinhada com o mesmo comprometimento da CONITEC em oferecer as terapias mais inovadoras para o tratamento em primeira linha da LLC mostra-se de acordo com a recomendação preliminar favorável de incorporação de rituximabe em combinação com fludarabina e ciclofosfamida para esses pacientes.

A ABHH entende que esse é um avanço muito necessário ao manejo dos pacientes com LLC recém-diagnosticados no SUS e que até então não são tratados com uma terapia que já é considerada um padrão no cenário internacional, recebendo pareceres de incorporação em sistemas de saúde, além de ser recomendada por guidelines internacionais.

Desta forma, a ABHH solicita respeitosamente que a CONITEC mantenha seu posicionamento de incorporação de rituximabe em combinação com fludarabina e ciclofosfamida no tratamento em primeira linha de pacientes com LLC ao SUS.

Atenciosamente,



José Francisco Comenalli Marques Júnior
Presidente
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

4- Referências bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
2. Surveillance, Epidemiology and ERP (SEER). Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Statistics Facts [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 25]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019 Nov 4;94(11):1266–87.
4. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Chronic Lymphocytic Leukemia. *StatPearls.* 2023.
5. Jeon Y-W, Cho S-G. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review including Korean cohorts. *Korean J Intern Med. Korea (South);* 2016 May;31(3):433–43.
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5446–56.
7. 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. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(4):346–57.
8. Melton MF, Pearlman AN. Chronic lymphocytic leukemia of the oropharyngeal cavity and paranasal sinuses: a case series and literature review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015 Nov;5(11):1055–8.
9. Yao Y, Lin X, Li F, Jin J, Wang H. The global burden and attributable risk factors of chronic lymphocytic leukemia in 204 countries and territories from 1990 to 2019: analysis based on the global burden of disease study 2019. *Biomed Eng Online. Journal of Hematology & Oncology;* 2022 Dec 11;21(1):4.
10. Pérez-Carretero C, González-Gascón-y-Marín I, Rodríguez-Vicente AE, Quijada-Álamo M, Hernández-Rivas J-Á, Hernández-Sánchez M, et al. The Evolving Landscape of Chronic Lymphocytic Leukemia on Diagnosis, Prognosis and Treatment. *Diagnostics.* 2021 May 10;11(5):853.
11. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment — from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(8):510–27.
12. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol.* 2016 Mar;91(3):330–40.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. 2023. p. 57.
14. Ribeiro E, Alencar A, Scheinberg P. Leucemias Linfoides Crônicas. Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC). São Paulo: MOC; 2018.

15. 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. *Ann Oncol.* 2020;32(1):23–33.
16. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia - Technology appraisal guidance [TA174] [Internet]. 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174>
17. Scottish Medicines Consortium (SMC). Rituximab, 100mg and 500mg concentrate for solution for infusion (MabThera) No. (540/09). 2009. p. 8.
18. Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC). Rituximab, solution for I.V infusion, 100 mg in 10 mL, 500 mg in 50 mL, Mabthera[®] [Internet]. 2011. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/pbac-psd-rituximab-nov10>
19. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink a. M, 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. *Lancet.* 2010;376:1164–74.
20. 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 Jan 14;127(2):208–15.