Nota Técnica 103837

Data de conclusão: 04/11/2022 16:01:00

Paciente

Idade: 4 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Osório/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Capão da Canoa

Tecnologia 103837

CID: D59.1 - Outras anemias hemolíticas auto-imunes

Diagnóstico: Outras anemias hemolíticas auto-imunes

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RITUXIMABE

Via de administração: .

Posologia: rituximabe 375mg/m2, 04 doses totais de intervalo de 07 dias entre elas (superfície corporea 0,56 □ 210mg/aplicação, sendo um total de 840mg de rituximab) (evento 47 atestmed 2).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Corticosteróides e imunossupressores. Além do tratamento medicamentoso, a esplenectomia também tem papel na terapêutica dos pacientes intolerantes ou refratários à terapia de primeira linha

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RITUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RITUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O rituximabe é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua sobre o antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros (7).
Estudo prospectivo avaliou a segurança do uso de Rituximabe entre crianças com AHAI (idiopática ou relacionada à Síndrome de Evans) refratária a 2 linhas terapêuticas prévias (8). Após administração de 3 doses de 375 mg/m² de Rituximabe em intervalos de 7 dias, 13 dos 15 pacientes apresentaram resposta objetiva, houve elevação de hemoglobina (média pré tratamento 7,7 +/- 1,8 g/dL, média pós tratamento 11,8 +/- 2.1 g/dL, $p < 0,001$). Eventos adversos ocorreram em 3 dos 15 pacientes, 2 apresentaram reações infusionais, que responderam ao manejo com sintomáticos, 1 paciente apresentou infecção primária por varicela zoster, esta apresentou resolução com uso de antivirais e não foi acompanhada de sequelas (8).
Estudo randomizado de fase III conduzido por Michel e cols (9) randomizou adultos com diagnóstico de anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes que estivessem recebendo corticóides por no máximo 6 semanas para receber Rituximabe (dose de 1 g em duas aplicações separadas por 15 dias) ou placebo (9). O desfecho primário foi a combinação de resposta completa ou resposta parcial após 1 ano de seguimento. Ao todo 39 pacientes foram randomizados, no entanto ocorreram algumas perdas (3 óbitos no grupo placebo, 1 violação de protocolo, 1 retirada de consentimento) antes de completar 1 ano de seguimento. O desfecho primário foi identificado em 75% dos pacientes que receberam tratamento ativo versus 37% dos pacientes que receberam placebo (9). Quanto a segurança, é importante ressaltar que 3/16 apresentaram neutropenia grau 3 no grupo rituximabe, e 2/16 apresentaram pneumonia.
Outro estudo randomizado multicêntrico, que contou com 8 centros de estudo na Dinamarca (10), pacientes com diagnóstico de AHAI por anticorpos quentes recém diagnosticados foram alocados de maneira aleatória a receber prednisolona ou prednisolona em combinação com rituximabe em 4 doses semanais de 375 mg/m². O desfecho primário era a taxa de resposta ao tratamento. Sessenta e cinco indivíduos participaram do estudo, a taxa de resposta completa em 12 meses de tratamento foi 75% (IC95% 55-89%) no grupo de terapia combinada e 36% (IC95% 19-56%) no grupo controle ($p = 0,003$). Eventos adversos graves não-fatais e fatais ocorreram em número semelhante em ambos os grupos (5 vs. 4 indivíduos e em 4 vs. 3 indivíduos, respectivamente) (10).
Dois estudos retrospectivos relataram também a experiência do uso de Rituximabe no tratamento das AHAI (11,12). No primeiro (12), 34 pacientes com AHAI em atividade após pelo menos 1 linha de tratamento que receberam Rituximabe na dose de 375 mg/m² em 4 doses semanais foram descritos. A taxa de resposta global ocorreu em 70% dos pacientes em 3 meses de seguimento, sendo que em 36 meses apenas 30% dos indivíduos mantinham critério de resposta (11). O segundo (12) estudo apresenta critérios de inclusão semelhantes e esquema de tratamento com Rituximabe idêntico avaliou 27 indivíduos. A taxa de resposta

geral neste estudo foi de 93% (30% destas preenchiam critérios para resposta completa). Neste estudo 81% dos pacientes apresentaram boa tolerância ao Rituximabe, 2 apresentaram reações infusionais e 1 paciente apresentou neutropenia (12).
Não foram localizadas avaliações das agências internacionais National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico e Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora de parâmetros hematimétricos e controle da anemia.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O uso do rituximabe na condição clínica da parte autora (AHAI) é derivada de estudos com qualidade metodológica moderada a baixa, porém com um grau de eficácia reportado elevado (70-93% de resposta).
Colocando ainda a evidência científica sob luz dos dados do paciente em tela, temos o fato de que o paciente apresentou quadro clínico grave com risco iminente de morte e refratário à duas linhas de tratamento disponíveis no SUS.
Recomendamos que o tratamento seja completado com as três doses faltantes do plano de tratamento indicado.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in children: Classification, clinical features, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 18 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hemolytic-anemia-aiha-in-children-classification-clinical-features-and-diagnosis?search=hemolytic%20anemia%20autoimune&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#
2. Aladjidi N, Jutand MA, Beaubois C, et al. Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia. Pediatr Blood Cancer 2017; 64.
3. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica. 2014 Oct;99(10):1547-54. doi: 10.3324/haematol.2014.114561. PMID: 25271314; PMCID: PMC4181250.
4. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in children: Treatment and outcome - UpToDate [Internet]. [citado 18 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hemolytic-anemia-aiha-in-children-treatment-and-outcome?search=hemolytic%20anemia%20autoimune%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
5. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood. 11 de março de 2021;137(10):1283–94.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. :27.

7. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result
8. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. Blood. 15 de maio de 2003;101(10):3857–61.
9. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Am J Hematol. janeiro de 2017;92(1):23–7.
10. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. novembro de 2013;163(3):393–9.
12. Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, Khan I, Cahill MR, Gilligan O, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. outubro de 2013;163(1):118–22.
13. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, Bonnotte B, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. Am J Hematol. março de 2009;84(3):153–7.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico a parte autora apresenta diagnóstico de anemia hemolítica autoimune grave (AHAI) CID D59.1 com diagnóstico em 14/04/2022. O laudo descreve que o paciente apresentou à época do diagnóstico anemia de instalação súbita com teste de Coombs[1] positivo e exames compatíveis com franca hemólise e grave evolução clínica. Utilizou como tratamento inicial pulsoterapia com metilprednisolona sem resposta. Como alternativa foi associado a medicação imunoglobulina à pulsoterapia também sem resposta. O quadro clínico agravou-se com piora clínica e laboratorial. Nesse contexto, a equipe médica indicou, como tratamento, o uso do anticorpo monoclonal Rituximabe 4 doses totais com intervalo de 7 dias entre elas. Pela gravidade extrema do paciente, o hospital disponibilizou uma dose do medicamento com boa resposta. Contudo, não foram disponibilizadas as demais doses para sequência do tratamento.
A anemia hemolítica autoimune (AIHA) é um conjunto de desordens caracterizadas pela presença de autoanticorpos que se ligam aos eritrócitos do próprio paciente, levando à destruição prematura das hemácias (hemólise) e, quando a taxa de hemólise excede a capacidade da medula óssea de repor os glóbulos vermelhos destruídos surge a anemia com seus sinais e sintomas (1). A AIHA em crianças é relativamente rara, com uma incidência anual estimada de 0,8 a 1,25 casos por 100.000 crianças (2), tornando-a mais comum do que a anemia aplástica adquirida, mas menos comum do que a trombocitopenia imune. Crianças com esses distúrbios provavelmente têm uma suscetibilidade genética à desregulação imunológica, o que leva à expansão e proliferação de linfócitos B auto reativos (1). A AIHA pode se desenvolver gradualmente ou ter um início fulminante com anemia com risco de morte (3).

Estudos disponíveis sobre o tratamento da AHAI em crianças são geralmente pequenos, retrospectivos e/ou anedóticos. Estudos controlados randomizados estão totalmente ausentes (4). A terapia de primeira linha para AIHA são os corticosteróides, que são eficazes em 70-85% dos pacientes e devem ser reduzidos lentamente ao longo de um período de 6-12 meses. Para casos refratários/recidivantes, a sequência atual da terapia de segunda linha é esplenectomia (efetiva em aproximadamente 2 de 3 casos, mas com uma taxa de cura presumida de até 20%), rituximabe (efetiva em aproximadamente 80-90% dos casos casos) e posteriormente medicamentos imunossupressores tais como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato mofetil (3). Terapias adicionais como imunoglobulinas intravenosas, danazol, plasmaférese, alentuzumabe e ciclofosfamida em alta dose também são opções de tratamento em algumas revisões narrativas e consensos de especialistas (5).