

Nota Técnica 19059

Data de conclusão: 06/10/2020 09:47:37

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Turuçu/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 19059

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Documentos e 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: ENDOVENOSA

Posologia: - Rituximabe 375 mg/m²/dose: aplicar 700 mg EV no 1o ciclo.
- Rituximabe 500 mg/m²/dose: aplicar 900 mg EV nos ciclos subsequentes (mais 5 ciclos), totalizando 6 ciclos da medicação, cada ciclo administrado com intervalos de 28 dias.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 06 mês(es)

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? Sim

O medicamento está incluído em: -

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Consta em PCDT de Púrpura Trombocitopênica Idiopática, as alternativas corticosteróide, imunoglobulina, azatioprina, ciclofosfamida, danazol, vincristina e eltrombopague [\(11\)](#).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA

Marca Comercial: Truxima®

Apresentação: RITUXIMABE 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 FA VD TRANS X 10 ML / 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 4.484,31

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RITUXIMABE

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RITUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O rituximabe é indicado para o tratamento de doenças como o linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica e artrite reumatoide (12). Trata-se de um anticorpo monoclonal geneticamente modificado para reconhecer o antígeno CD20, presente nas células B, cuja proliferação encontra-se alterada na LLC. A ligação do rituximabe ao antígeno CD20 dos linfócitos B desencadeia a apoptose (morte) dos linfócitos B.

A prescrição do rituximabe para caso em tela é complexa. Para organizar a revisão de literatura, optamos por explorar individualmente os pressupostos de que 1) o rituximabe é uma opção para manejo de pacientes com LLC recidivante, 2) a combinação de rituximabe e ibrutinibe aumenta resposta ao tratamento em pacientes com LLC recidivante, 3) rituximabe apresenta-se como alternativa terapêutica custo-efetiva no tratamento de trombocitopenia imune.

Primeiramente, questiona-se se o rituximabe é uma alternativa terapêutica para manejo de pacientes com LLC recidivante. O advento do rituximabe, como primeira linha de tratamento, mudou a trajetória da doença LLC ao aumentar sobrevida global (13). O caso em tela foi inicialmente manejado com a combinação rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida (protocolo RFC) e apresentou boa resposta. Tendo em vista o importante papel de regimes à base de rituximabe no tratamento inicial de pacientes com diagnóstico de LLC, é esperado que estudos acerca de LLC recidivante explorem combinações que necessariamente incluem rituximabe (14). Dessa forma, não foram encontrados estudos que evidenciem benefício do acréscimo de rituximabe em pacientes com LLC recidivante.

Com relação à possibilidade da adição de rituximabe potencializar a ação de ibrutinibe, encontrou-se ensaio clínico randomizado, de fase 3, multicêntrico, comparando 3 esquemas terapêuticos para LLC: bendamustina+rituximabe (n=183), ibrutinibe+rituximabe (n=182) e ibrutinibe em monoterapia (n=182) (15). Neste trabalho, 547 pacientes com uma mediana de idade de 71 anos e virgens de tratamento foram randomizados para os 3 braços de intervenção. Não foi encontrada diferença significativa entre o grupo tratado com ibrutinibe+rituximabe e o grupo que fez uso de ibrutinibe em monoterapia em relação à sobrevida livre de progressão e à sobrevida global em 2 anos de acompanhamento. Ademais, após 38 meses de acompanhamento, a taxa de resposta completa não diferiu significativamente entre ibrutinibe+rituximabe e ibrutinibe em monoterapia (94% vs. 93%). Sendo assim, não se espera que a combinação de rituximabe potencialize a ação de ibrutinibe.

Especificamente para a demanda em questão, a associação do rituximabe foi sugerida com a finalidade de controlar a plaquetopenia apresentada pela paciente que, a despeito de uma boa resposta clínica alcançada com a utilização do ibrutinibe, parece ser persistente. Indaga-se, portanto, se o rituximabe é uma alternativa terapêutica custo-efetiva no tratamento de trombocitopenia imune. Em diretriz do Ministério de Saúde recentemente divulgada, o

rituximabe não consta como opção terapêutica para tratamento de trombocitopenia imune (11). Há inúmeras alternativas disponibilizadas pelo SUS e avaliadas em diretriz.

O regime de rituximabe na dose de 375 mg/m² por semana durante 4 semanas consecutivas, diferentemente do prescrito ao caso em tela, foi avaliado em pacientes com diagnóstico de trombocitopenia imune (16,17), mas não diretamente comparado às opções terapêuticas disponíveis. Revisão sistemática e metanálise, publicada em 2019, avaliou todos estudos em que pacientes com diagnóstico de trombocitopenia imune foram tratados com rituximabe (16). Nove estudos, sem comparador, totalizando 329 pacientes, foram avaliados na revisão sistemática. Dentre eles, 324 pacientes foram considerados refratários a tratamentos prévios para trombocitopenia imune, como ocorrido com o caso em tela. Em contrapartida, diferentemente do caso em tela, a trombocitopenia imune era associada a doenças diversas, como síndrome de Evans e lúpus eritematoso sistêmico. Duzentos e dezesseis pacientes (216/329, 65,6%) alcançaram resposta inicial após o tratamento com rituximabe. A taxa de resposta combinada foi de 63% (95%IC 0,54-0,71) e a taxa de resposta completa combinada foi de 44% (95%IC 0,33-0,55) para os 329 pacientes em tratamento com rituximabe em dose reduzida (100 mg/m² semanalmente por 4 semanas). Com relação à trombocitopenia imune ocorrida na vigência de LLC, o tratamento com rituximabe foi avaliado em estudos de baixo grau de evidência (6,18). Estudo retrospectivo, incluindo 21 pacientes com trombocitopenia imune e LLC, mostrou taxa de resposta completa de 57% mantida, após 28 meses de seguimento, em 48% do total de pacientes (18).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de um caso de paciente com diagnóstico de trombocitopenia imune associada à LLC recidivante/refratária e boa capacidade funcional. O caso em tela possui prognóstico reservado mesmo em uso de quimioterapia paliativa de eficácia comprovada e alto custo (ibrutinibe). Nesse contexto, foi prescrito rituximabe objetivando tratamento da trombocitopenia imune e potencialização do ibrutinibe. O parecer é desfavorável porque:

(1) existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o acréscimo do rituximabe ao ibrutinibe não aumenta sobrevida livre de progressão ou sobrevida global (15).

(2) em relação ao uso de rituximabe para o manejo da trombocitopenia imune, apenas estudos de baixa qualidade metodológica que não fizeram comparação com as alternativas disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. Expert Rev Hematol. 2017;10\(2\):137–46.](#)

2. [Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333\(16\):1052-7.](#)
3. [Marti GE, Faguet G, Bertin P, Agee J, Washington G, Ruiz S, et al. CD20 and CD5 expression in B-chronic lymphocytic leukemia. Ann N Y Acad Sci. 1992;651\(1\):480-3.](#)
4. [Tsang M, Parikh SA. A concise review of autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12\(1\):29-38.](#)
5. [Rai KR, Stilgenbauer S. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia.](#)
6. [Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;111\(3\):1110-6.](#)
7. [George JN, Arnold DM, Leung L, Tirnauer JS. Immune thrombocytopenia \(ITP\) in adults: initial treatment and prognosis. Walth MA UpToDate. 2020;](#)
8. [Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117\(16\):4190-207.](#)
9. [Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115\(2\):168-86.](#)
10. [ITP A. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003;120\(1\):574-96.](#)
11. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Púrpura Trombocitopênica Idiopática \[Internet\]. 2019. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_PTICP14_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_PTICP14_2019.pdf\)](#)
12. [Abdulla NE, Ninan MJ, Markowitz AB. Rituximab. BioDrugs. 2012;26\(2\):71-82.](#)
13. [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.](#)
14. [Cuneo A, Foà R. Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Chemoimmunotherapy, Treatment until Progression with Mechanism-Driven Agents or Finite-Duration Therapy? Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11\(1\).](#)
15. [Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med. 2018;](#)
16. [Li Y, Shi Y, He Z, Chen Q, Liu Z, Yu L, et al. The efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Platelets. 2019;30\(6\):690-7.](#)
17. [Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood J Am Soc Hematol. 2012;119\(25\):5989-95.](#)
18. [D'Arena G, Capalbo S, Laurenti L, Del Poeta G, Nunziata G, Deaglio S, et al. Chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia treated with rituximab: a retrospective study of 21 patients. Eur J Haematol. 2010;85\(6\):502-7.](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela possui diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica

(LLC) desde 2005. Entre 2007 e 2013, a paciente foi submetida a protocolo quimioterápico com a combinação de rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida (protocolo RFC) com boa resposta, permanecendo 5 anos sem indicação de retratamento. Em 2018, apresentou recidiva de doença e foi tratada com a associação de clorambucil e prednisona. A resposta alcançada com este esquema foi insatisfatória e, por esse motivo, em 2019 iniciou novo tratamento com ibrutinibe. Em contato telefônico com médica prescritora, esclareceu-se que houve resposta ao tratamento com ibrutinibe. Contudo, mesmo em vigência deste tratamento, a paciente seguiu com plaquetopenia significativa - sem alterações em outras células do sangue, como usualmente acontece na LLC. Foram realizadas transfusões de plaquetas e tratamento com corticoide sistêmico com resposta parcial. Postulou-se então que a referida citopenia pudesse ser decorrente de doença auto-imune associada à LLC, como trombocitopenia imunomediada. Segundo a médica prescritora, a paciente, então, foi tratada com o medicamento rituximabe por três motivos principais: 1) trata-se de uma alternativa terapêutica para manejar a plaquetopenia causada por causas imunológicas, 2) possui eficácia comprovada no tratamento de LLC, podendo melhorar a taxa de resposta quando em associação com ibrutinibe, 3) havia doação disponível em hospital do SUS, onde a paciente é acompanhada. Após a utilização de alguns ciclos da medicação, a paciente apresentou melhora da plaquetopenia. Ratificou-se ainda que se trata de doença de base avançada (LLC), com limitadas opções terapêuticas em paciente com excelente reserva funcional que, até o momento, mantém boa qualidade de vida e autonomia.

O Linfoma Linfocítico de Pequenas Células, ou a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), frequentemente consideradas diferentes apresentações clínicas da mesma doença, são as neoplasias hematológicas mais comuns na terceira idade, de característica indolente e que mais frequentemente requerem apenas vigilância ativa sem a necessidade de intervenções (1). A LLC caracteriza-se pela proliferação e consequente acúmulo de linfócitos B no sangue, na medula óssea e em gânglios linfáticos (2,3). Embora assintomática em cerca de metade dos casos, pacientes sintomáticos podem apresentar febre, perda de peso, sudorese noturna, anemia e plaquetopenia significativas, além de aumento dos gânglios linfáticos e esplenomegalia (4). Esses pacientes são considerados imunossuprimidos pela sua doença e apresentam maior risco de infecções. Cabe salientar que a LLC é considerada uma doença incurável, mas pode ser controlada através de tratamento quimioterápico e de suporte adequados (5).

A trombocitopenia (ou seja, redução do número de plaquetas) pode ocorrer em qualquer momento ao longo da evolução da LLC por causas diversas (5). Em pacientes com doença avançada, como o caso em tela, a trombocitopenia persistente, ou agravada, pode sugerir resposta parcial ao tratamento. Outra possibilidade é a trombocitopenia de causa imunológica (denominada Púrpura Trombocitopênica Imune ou PTI), que acomete entre 2 e 5% dos pacientes com LLC (6). Pacientes com LLC e PTI associados apresentam pior sobrevida global em comparação aos pacientes com LLC sem essa citopenia (sobrevida global em 5 anos de 64% vs. 82%, $P < 0,001$) (6). O principal objetivo do tratamento nessa situação é reduzir o risco de sangramento que a trombocitopenia pode agregar. Diretrizes nacionais e internacionais recomendam transfusão de plaquetas, uso de imunoglobulina intravenosa ou corticoide sistêmico por curto período de tempo (7-11). Rituximabe é citado entre as alternativas terapêuticas (7).