

Nota Técnica 7001

Data de conclusão: 30/07/2020 11:57:35

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Mata/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 7001

CID: C88.0 - Macroglobulinemia de Waldenström

Diagnóstico: Macroglobulinemia de Waldenström

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Eletroforese de proteínas séricas e urinárias, dosagem de IgM.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RITUXIMABE

Via de administração: INTRAVENOSA

Posologia: Rituximabe 500 mg, 6 ampolas. Aplicar 500 mg intravenoso de 28/28 dias por 6 meses. Rituximabe 100 mg, 12 ampolas. Aplicar 200 mg intravenoso de 28/28 dias por 6 meses.

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: O SUS oferece diversos esquemas quimioterápicos que podem ser utilizados nos casos de MW, conforme códigos disponíveis na APAC - Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA

Marca Comercial: Truxima®

Apresentação: RITUXIMABE - SOLUÇÃO PARA DILUIÇÃO PARA INFUSÃO - 500mg / 100mg

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 um anticorpo monoclonal anti CD20, que é um antígeno de superfície de linfócitos B, frequentemente encontrado em neoplasias linfóides. Hoje já está incorporado ao tratamento quimioterápico de diversos subtipos de linfomas, como o Linfoma Não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B e linfoma folicular. Em bula, tem liberação para uso nesses dois subtipos de LNH e na leucemia linfocítica crônica.

A monoterapia com rituximabe no tratamento da MW está descrita como uma opção na literatura, especialmente nos casos oligossintomáticos, onde não se deseja agressividade e consequente toxicidade de um tratamento mais intenso em um momento de doença com poucas manifestações clínicas. Nesse sentido, considerando que a MW é uma doença incurável, onde se preconiza a melhora dos sintomas e da qualidade de vida, considera-se a realização de tratamentos menos intensivos com a intenção da melhora dos sintomas. A escolha do melhor esquema para cada caso depende da idade do paciente, da gravidade do quadro clínico apresentado, da elegibilidade para o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas e das preferências do paciente e sua equipe assistente.

Em estudo publicado em 2002, não randomizado, que avaliou a resposta de 27 pacientes tratados com rituximabe em monoterapia para essa condição, observou-se uma resposta parcial em 44% dos casos (IC 95% de 25,5-64,7), com mediana de tempo para resposta de 3,3 meses (2,2-7,1). A mediana de tempo para progressão da doença foi de 16 meses.⁽⁶⁾ Outro estudo prospectivo de 2004 avaliou 52 pacientes tratados somente com rituximabe. Nesta avaliação, 44% dos pacientes atingiram uma resposta parcial após o tratamento (23 pacientes), a mediana de tempo para resposta também foi de 3 meses (2,1-7,5) e o tempo para progressão de doença foi de 13,8 meses para todos os pacientes (IC 95% 10,7 – 16,9). Como a mediana de seguimento dos pacientes foi de 31 meses, a mediana específica para progressão de doença naqueles pacientes considerados como respondedores não foi atingida, indicando maior benefício para aqueles que inicialmente responderam ao tratamento. ⁽⁷⁾

Outro trabalho publicado em 2004 que incluiu pacientes com diagnóstico de MW avaliou a utilização do rituximabe em monoterapia em primeira e demais linhas de tratamento. Foram observados os seguintes resultados: 52,5% de resposta geral (IC 41,6-62,2), com 35,3% de resposta nos pacientes nunca tratados anteriormente vs 20% de resposta naqueles já previamente tratados. ⁽⁸⁾

A utilização do rituximabe em monoterapia no tratamento da MW é particularmente útil em pacientes mais jovens, onde se procura evitar o uso de agentes alquilantes e análogos de nucleosídeos, classicamente utilizados no tratamento da MW, com vistas a não prejudicar a coleta de células tronco para possível transplante autólogo posterior ⁽⁴⁾. Consensos internacionais corroboram essa opção, como descrito no Mayo Stratification of

Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines, de 2016, e no Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (9,10).

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: Favorável

Conclusão: Ainda que as manifestações clínicas de doença no paciente em questão sejam relativamente poucas, elas evidenciam doença em progressão e indicam instituição de algum tratamento. Dentre os esquemas disponíveis, o uso do rituximabe em monoterapia pode ser considerado uma boa opção de acordo com a literatura disponível, pois tem relativamente baixa toxicidade associada e não agrega maior agressividade no tratamento nesse momento, considerando que o paciente tem 41 anos, perspectiva de retratamentos e talvez transplante autólogo de células tronco hematopoéticas ao longo da história natural da doença.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Treon SP, Merlini G. Waldenström Macroglobulinemia and Lymphoplasmacytic Lymphoma. In: Hofmann R, editor. Hematology: basic principles and practice. Elsevier; 2013. pp. 1338–1349.](#)

2. [Ansell SM. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of Waldenström macroglobulinemia. In: Up to Date \[Internet\]. 26 Sep 2019 \[cited 7 Jul 2020\]. Available: \[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-waldenstrom-macroglobulinemia?sectionName=Hyperviscosity%20syndrome&search=waldenstrom&topicRef=6654&anchor=H7&source=see_link#H2\]\(https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-waldenstrom-macroglobulinemia?sectionName=Hyperviscosity%20syndrome&search=waldenstrom&topicRef=6654&anchor=H7&source=see_link#H2\)](#)

3. [NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Waldenstrom Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. In: NCCN Guidelines \[Internet\]. 15 Apr 2020 \[cited 7 Jul 2020\]. Available: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx\)](#)

4. [Ansell S. Treatment and prognosis of Waldenström macroglobulinemia. In: Up to Date \[Internet\]. 23 Jun 2020 \[cited 7 Jul 2020\]. Available: \[https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-waldenstrom-macroglobulinemia?search=waldenstrom&source=search_result&selectedTitle=2~83&usage_type=default&display_rank=2#H4\]\(https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-waldenstrom-macroglobulinemia?search=waldenstrom&source=search_result&selectedTitle=2~83&usage_type=default&display_rank=2#H4\)](#)

5. [Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia \(WM\) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood. 2014;124: 1404–1411.](#)

6. [Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Kiamouris C, Viniou NA, Grigoraki V, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002;20: 2327–2333.](#)

7. [Dimopoulos MA, Alexanian R, Gika D, Anagnostopoulos A, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab: prognostic factors for response](#)

[and progression. Leuk Lymphoma. 2004;45: 2057–2061.](#)

8. [Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia \(WM\): an Eastern Cooperative Oncology Group Study \(E3A98\). Leuk Lymphoma. 2004;45: 2047–2055.](#)

9. [Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, Chanan-Khan A, Kyle RA, Kumar SK, et al. Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy \(mSMART\) Guidelines 2016. JAMA Oncol. 2017;3: 1257–1265.](#)

10. [Leblond V, Kastiris E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2016;128: 1321–1328.](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O paciente em questão tem 41 anos de idade e recebeu o diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenström, sendo a crioglobulinemia a principal manifestação clínica apresentada - doença dos vasos sanguíneos em que algumas imunoglobulinas (anticorpos) se tornam insolúveis nas partes do corpo onde a temperatura é menor que 36°C. Trabalhava como motorista e os sintomas da doença o afastaram das suas atividades laborais. Não apresenta outros sintomas associados, como hemólise (destruição das hemácias), hepatoesplenomegalia (aumento do fígado e do baço), adenomegalias periféricas ou sinais de hiperviscosidade sanguínea no momento. Para o caso em questão o rituximabe foi prescrito em monoterapia e como primeira linha, considerando que o paciente apresenta, neste momento, poucos sintomas associados à doença e pouca carga tumoral.

A Macroglobulinemia de Waldenström (MW) é um subtipo indolente de Linfoma não Hodgkin - Linfoma Linfoplasmacítico, incurável, cujas células neoplásicas (células linfoplasmocíticas e plasmócitos) secretam uma proteína monoclonal do tipo IgM, principal responsável pela sintomatologia apresentada pelos pacientes (1). É uma doença rara, com incidência estimada de 3 casos a cada milhão de pessoas. A média de idade ao diagnóstico é de 70 anos e menos de 10% dos casos são diagnosticados antes dos 50 anos, com predomínio no sexo masculino (2).

As principais manifestações clínicas associadas à doença são anemia, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e sintomas relacionados ao aumento da proteína monoclonal, como neuropatia periférica, crioglobulinemia, doença por crioaglutininas e síndrome de hiperviscosidade (2). A hiperviscosidade pode se apresentar em até 30% dos casos, com sintomas como borramento visual, cefaleia, vertigem, nistagmo, e até sintomas mais graves como redução do sensorio, confusão mental, acidente vascular isquêmico e coma. Por esses motivos, a síndrome de hiperviscosidade pode ser considerada uma emergência médica, com indicação formal de realização de plasmaférese imediata. Já a crioglobulinemia se manifesta com sinais de vasculite, como fenômeno de Raynaud, urticária, púrpura, cianose e até necrose tecidual (2).

O tratamento dessa patologia é quimioterápico para aqueles pacientes que são sintomáticos (1,3,4). Não existe um esquema padrão ou de primeira linha bem definido na literatura. Atualmente, podem ser utilizados diversos tratamentos com a adição de rituximabe; considerando as evidências terapêuticas disponíveis até o momento. Tendo em vista a raridade da doença, não estão disponíveis para avaliação muitos ensaios clínicos randomizados, estudos de maior tamanho ou melhor qualidade metodológica (3–5).