
Nota Técnica – 73/2022

Data: 26/09/2022

Unidade: Hematologia/Oncologia

Tema: Rituximabe para síndrome de Evans

Sumário

1. Demanda.....	1
2. Contexto	2
3. Pergunta estruturada	2
4. Descrição da tecnologia solicitada.....	3
5. Regulação sanitária	5
6. Evidências avaliadas	5
8. Aplicabilidade	6
9. Recomendações.....	7
10. Referências	7

1. Demanda

2. Contexto

Sobre a doença¹:

A síndrome de Evans é uma doença autoimune rara caracterizada pelo desenvolvimento simultâneo ou sequencial de anemia hemolítica autoimune (AIHA) e trombocitopenia imune (PTI) e/ou neutropenia imune. A síndrome de Evans pode ocorrer em crianças e adultos. O diagnóstico é relatado em 0,8%-3,7% de todos os pacientes com PTI ou AIHA.

É causada por autoanticorpos dirigidos contra autoantígenos de glóbulos vermelhos. Os autoanticorpos podem ser imunoglobulina IgG (raramente IgA ou IgM) com reatividade máxima a 37°C ou IgM com reatividade máxima tipicamente a 0°C.

A síndrome de Evans pode ser classificada em:

- primária (idiopática), que representa cerca de 30% dos pacientes;
- secundária, que está associada a doenças subjacentes, como infecções (por exemplo, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus ou HIV), imunodeficiência e distúrbios linfoproliferativos (por exemplo, imunodeficiência comum variável ou síndrome linfoproliferativa autoimune) e malignidade.

Rituximabe é um anticorpo monoclonal contra a molécula CD20 que causa a depleção de células B1, podendo ser considerado como tratamento de segunda linha em pacientes com síndrome de Evans primária, apresentando taxas de resposta relatadas como mais baixas e maior risco de infecção e hipogamaglobulinemia em pacientes com síndrome linfoproliferativa autoimune.

3. Pergunta estruturada

P – Paciente: Paciente portadora de síndrome de Evans e histórico de Linfoma de Hodgkin sem sinais de recidiva

I – Intervenção: Rituximabe

C – Comparador: Cuidado padrão

O – Outcome (desfecho): Melhora de qualidade de vida.

Pergunta descritiva: O uso de rituximabe em paciente portadora de síndrome de Evans e Linfoma de Hodgkin prévio, é seguro e efetivo, levando melhora da qualidade de vida quando comparado ao cuidado padrão?

4. Descrição da tecnologia solicitadaⁱ

Mabthera[®]

É um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo / humano) que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. O antígeno está presente em > 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Após ligação com o anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado da membrana celular para o ambiente. O antígeno CD20 não circula no plasma como antígeno livre e, portanto, não compete pela ligação com anticorpos.

MabThera[®]

Liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Possíveis mecanismos para a lise celular são: citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e indução de apoptose. Os estudos *in vitro* demonstraram que MabThera[®] sensibiliza linhagens celulares do linfoma B humano resistentes a quimioterápicos para os efeitos citotóxicos de alguns desses agentes quimioterápicos. O número de células B periféricas diminui até níveis inferiores aos normais, depois da primeira dose de

MabThera[®]

Em pacientes tratados para doenças hematológicas malignas, a recuperação de células B começou dentro de seis meses de tratamento, geralmente, retornando a níveis normais dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento, embora possa levar mais tempo em alguns pacientes.

MabThera[®] (primeiro a obter registro no Brasil, hoje já disponíveis outras marcas bioequivalentes)

ⁱ <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MABTHERA> Acesso em 04/08/2022

Roche

rituximabe

Antineoplásico e antirreumático

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

1. INDICAÇÕES MabThera® Bula publicada em 23/09/2022

é indicado para o tratamento de:

Linfoma não Hodgkin

- Pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia;
- Pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP;
- Pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia; -

Pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.

Artrite reumatoide MabThera® em combinação com metotrexato está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF).

Leucemia linfóide crônica MabThera® em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento.

Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM) MabThera® em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento de pacientes adultos com as seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM). MabThera® em combinação com glicocorticoides é indicado para a indução da remissão em pacientes pediátricos (de ≥ 2 até < 18 anos de idade) com granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (PAM) ativas e graves.

Descrição de reações adversas selecionadas

Foi observada progressão de sarcoma de Kaposi em pacientes expostos a MabThera® com sarcoma de Kaposi preexistente. Esses casos ocorreram em indicações não aprovadas e a maioria dos pacientes era HIV positivo.

5. Regulação sanitáriaⁱⁱ

Registro:ANVISA 101000548 Vencimento do registro:06/2028

CONITECⁱⁱⁱ

Não houve incorporação do rituximabe no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Hemolítica Autoimune” pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), em sua última atualização, realizada em 2018.

Sobre a Síndrome de Evans (SE):

“ Não existem estudos sistemáticos ou randomizados do tratamento da SE. A literatura disponível consiste quase inteiramente em relatos de casos anedóticos e séries retrospectivas . Os seguintes tratamentos (além de glicocorticoides, imunoglobulina e esplenectomia) foram relatados como bem sucedidos em alguns, mas não em todos, pacientes com SE: rituximabe, ciclofosfamida, micofenolato de mofetila, ciclosporina, vincristina, danazol, transplante de células hematopoiéticas, azatioprina. Entretanto, o danazol é um dos poucos medicamentos que tem evidências em estudo prospectivo específico para síndrome de Evans. O tratamento deve ser primeiramente com corticosteroide. Em caso de refratariedade, a ciclosporina deve ser associada.”

6. Evidências avaliadas

Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study DOI: 10.1111/bjh.14627²

Baseado em 1 estudo não controlado e 1 série de casos

- 61 crianças (idade média de 5,5 anos) com AIHA foram tratadas com rituximabe 375 mg/m²/semana por 4 semanas
- 46 crianças tiveram AIHA isolada
- 15 crianças tiveram síndrome de Evans (10 crianças apresentaram PTI antes da AIHA, 5 crianças tiveram PTI e AIHA simultaneamente)

ⁱⁱ <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000202119750/> Acesso 26/09/2022

ⁱⁱⁱ PORTARIA CONJUNTA Nº 27, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Hemolítica Autoimune.

Todas as crianças receberam tratamento com esteroides (dose mediana de 2 mg/kg/dia) antes do rituximabe; rituximabe foi administrado porque eles não responderam ou responderam parcialmente aos esteroides (resposta parcial definida como Hb 7-11 g/dL (70-110 g/L) e/ou reticulocitose $> 120 \times 10^9 /L$), ou recidivaram após o tratamento com esteroides. Resposta completa definida como Hb ≥ 11 g/dL (110 g/L) e reticulocitose $\leq 120 \times 10^9 /L$, independentemente do resultado do teste de antiglobulina direto e da terapia

Resultado para pacientes com síndrome de Evans:

- Resposta geral em 73%
- Resposta completa em 46%
- Sobrevida livre de recaída em 6 anos 36%

The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases³

Onze adultos com síndrome de Evans foram tratados com rituximabe e acompanhados por uma média de 4,8 anos. Sete pacientes receberam rituximabe para PTI crônica grave dependente de corticosteroide ou refratária, 3 pacientes receberam rituximabe para AIHA grave ou recidivante e 1 paciente recebeu rituximabe como parte da terapia de longo prazo com corticosteroides para manter a resposta parcial de AIHA e PTI.

Para AIHA, resposta completa definida como Hb ≥ 12 g/dL (120 g/L) na ausência de transfusão sem indicação de hemólise; resposta parcial definida como Hb ≥ 10 g/dL (100 g/L) com aumento de ≥ 2 g/dL (20 g/L) da linha de base e hemólise persistente. Para PTI, resposta completa definida como contagem normal de plaquetas ($> 150 \times 10^9 /L$); resposta parcial definida como contagem de plaquetas $> 50 \times 10^9 /L$ com aumento ≥ 2 vezes da contagem pré-tratamento.

Resultado:

- resposta geral inicial em 9 pacientes (82%);
- resposta global de longo prazo em 7 pacientes (64%) em 12 meses.

8. Aplicabilidade

QUANTIDADE EM ESTOQUE	QUANTIDADE A SER ADQUIRIDA	PREÇO UNITÁRIO	VALOR MENSAL
100mg - 32 unidades 500mg - 6 unidades	100mg - 4 frascos 500mg - 4 frascos	100mg - R\$317,71 500mg - R\$1.584,00	R\$7.606,84
OBSERVAÇÃO CAF			
Medicamentos com processo de aquisição vigente e mantido estoque para atendimento de casos urgentes fora do protocolo atendido pela SES/MG.			

APAC ressarcimento: Essa paciente está com APAC inativa desde 2020

9. Recomendações

A síndrome de Evans (SE) é uma doença incomum de adultos e crianças, com prevalência não definida, em que há uma combinação de AHAI e púrpura trombocitopênica idiopática, associada ou não a neutropenia. A maioria dos casos é idiopática, mas vários relatos descrevem associação com lúpus eritematoso sistêmico, doenças linfoproliferativas e após transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas.

A presente solicitação baseia-se na gravidade da doença apresentada e refratariedade às outras terapias já instituídas (corticoide e eltrombopague), na expectativa de melhora da qualidade de vida e dos parâmetros hematológicos. O uso do rituximabe em Síndrome de Evans, doença rara, baseia-se em relatos de casos e evidências indiretas de estudos pequenos, não comparativos, portanto, com elevado risco de viés; dessa forma, ainda que os desfechos de resposta hematológica completa e parcial tenham sido bons em AHAI fria e quente, a confiabilidade que essas estimativas de efeito reflitam a realidade é muito baixa. A presente solicitação do serviço de Hematologia apresenta plausibilidade, é citada como tratamento de 1ª linha ou para casos refratários, tanto pelos sumários de evidências quanto por diretrizes clínicas da especialidade⁴. Cabe ainda informar que a imunoglobulina humana uma das alternativas para casos refratários, encontra-se em desabastecimento no mercado.

O medicamento solicitado é padronizado no HC-UFMG, possui processo de aquisição vigente e mantido para atendimento de casos urgentes fora do protocolo atendido pela SES-MG (linfomas). Não possui indicação em bula para a condição pleiteada e não há linha de financiamento ou fornecimento específico. Paciente sem APAC vigente. O custo total do tratamento é de R\$ 7.606,84. Não houve incorporação do rituximabe no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Hemolítica Autoimune” pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC).

10. Referências

1. Lambert MP. Evans Syndrome. <https://www.dynamed.com/condition/evans-syndrome> Acesso em 26/09/2022.
2. Ducassou S, Leverger G, Fernandes H, et al. Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study. *Br J Haematol.* 2017;177(5):751-758. doi:10.1111/bjh.14627
3. Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009;114(15):3167-3172. doi:10.1182/blood-2009-04-215368
4. Porpaczy E, Jäger U. How I manage autoimmune cytopenias in patients with lymphoid cancer. *Blood.* 2022;139(10):1479-1488. doi:10.1182/blood.2019003686