



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

RESPOSTA TÉCNICA 2021.0002273

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Desembargadora Dra. Juliana Campos Horta

PROCESSO Nº.: 10000205929540001

CÂMARA/VARA: 12ª CACIV

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: EMPS

IDADE: 33 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Rituxamabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Leucemia Linfocítica Aguda com CD20+

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Leucemia Linfocita Aguda

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG – 51372

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002273

II – RESPOSTAS ÀS PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) O que é Leucemia Linfocítica Aguda com CD20+? 2) O remédio Mabthera (Rituximabe) é indicado para quais casos, doenças e qual o seu mecanismo de atuação? 3) O remédio Mabthera (Rituximabe) é entregue pelo SUS? 4) O remédio Mabthera (Rituximabe) está na lista daqueles autorizados pela Anvisa? 3) O remédio Mabthera (Rituximabe) possui ação positiva de melhora ao paciente portador de LLA? 4) O remédio Mabthera (Rituximabe) é indicado para tratar a doença? 4) Quais são os benefícios do remédio Mabthera (Rituximabe) para o paciente portador de LLA com CD20+?

III – CONSIDERAÇÕES E RESPOSTAS :

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença heterogênea com distribuição bimodal. Os progressos feitos na compreensão de sua biologia levaram ao desenvolvimento de terapias direcionadas. Uma revisão,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

resumiu as abordagens atuais e futuras no tratamento de LLA em adultos. Inibidores de tirosina quinase (TKI) direcionados à tirosina quinase BCR-ABL1, anticorpos monoclonais direcionados a antígenos de superfície celular (CD19, CD20 e CD22), anticorpos biespecíficos e terapia de receptor de antígeno quimérico (CAR) -T são tratamentos inovadores. Eles resultaram na aprovação do FDA de blinatumomabe em 2014, inotuzumabe ozagamicina em 2017 e tisagenlecleucel em 2017 para LLA recidivante / refratária. Atualmente, a sobrevida em longo prazo é alcançada em mais de 50% dos pacientes com LLA-B precursora (50-70% em pacientes com LLA positiva para cromossomo Filadélfia (Ph), 50-60% de LLA-T e 80% madura BOLA. Existem esforços contínuos para otimizar as opções terapêuticas em ambos os ambientes de recidiva / refratário, bem como na linha de frente. Na era da medicina de precisão, o futuro está no uso de agentes menos citotóxicos e mais direcionados.

A última década testemunhou o surgimento de estratégias inovadoras de diagnóstico e terapêuticas que revolucionou a categorização da doença, risco estratificação e tratamento de LLA. A incorporação de anticorpos monoclonais e outras terapêuticas inovadoras no tratamento de linha de frente da LLA é promissor. Essas estratégias inovadoras incluem o uso de anticorpos monoclonais em combinação ou sequencialmente, o uso de anticorpos monoclonais em combinação com quimioterapia padrão e substituindo a quimioterapia em pacientes selecionados que apresentam alto risco de mielossupressão por quimioterapia citotóxica, como idosos por combinação de potentes TKIs e monoclonais anticorpos (como blinatumomabe e ponatinibe em ALL Ph-positivo). **No entanto, apesar desse progresso, a heterogeneidade do grupo Ph-negativo permanece um desafio para categorizar e derivar novas terapias direcionadas** . O caso em tela trata-se de LLA cromossoma Philadelphia negativo.



Conclusão do estudo incluso no relatório médico (dados traduzidos do artigo original) Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

Este estudo randomizado mostrou que a adição de rituximabe à quimioterapia padrão melhorou significativamente a sobrevida livre de eventos entre adultos com LLA CD20-positiva. Esse ganho foi explicado por uma redução na incidência cumulativa de recidiva, sem aumento significativo nos efeitos tóxicos ou na incidência cumulativa de morte durante a primeira remissão. **Embora mais pacientes no grupo rituximabe do que no grupo controle tenham sido submetidos a transplante alogênico de células-tronco durante a primeira remissão**, a redução da incidência de recidiva e melhora na sobrevida livre de eventos não pode ser explicada claramente por um benefício potencial do transplante por três razões. Em primeiro lugar, a maioria dos pacientes que morreram no procedimento de transplante pertencia ao grupo do rituximabe. Em segundo lugar, a redução na taxa de recaída e o aumento na sobrevida livre de eventos e sobrevida global permaneceram significativas nas análises de sensibilidade com censura de dados para pacientes submetidos a transplante. Finalmente, o efeito do tratamento com rituximabe também foi observado em uma análise ajustada para o transplante como uma co-variável dependente do tempo.

Um efeito direto do rituximabe, mediado por sua ligação às células leucêmicas, é sugerido pelo benefício mais pronunciado observado em pacientes com níveis mais elevados de expressão de CD20 em seus blastos leucêmicos . No entanto, um mecanismo indireto pode ser indicado pela observação inesperada de que menos pacientes no grupo rituximabe do que no grupo controle tiveram reações alérgicas à asparaginase, sugerindo que os pacientes tratados com rituximabe podem ter recebido



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

uma dose cumulativa maior de asparaginase durante o curso de tratamento. Esse efeito protetor do rituximabe poderia estar relacionado, pelo menos teoricamente, à inibição da produção de anticorpos anti-asparaginase, sabidamente envolvidos nesses eventos alérgicos, por meio da remoção de células B normais. No entanto, esta hipótese não é suportada pela adesão semelhante ao tratamento planejado com asparaginase nos dois grupos de estudo durante a maioria das fases de tratamento contendo asparaginase. No entanto, pode-se argumentar que a taxa de desenvolvimento de anticorpos anti-asparaginase clinicamente silenciosos, que também podem prejudicar a eficácia da terapia com asparaginase, pode ter sido menor no grupo rituximabe.

No presente estudo, o rituximabe foi administrado durante todas as fases do tratamento, incluindo a manutenção, para um total de 16 a 18 infusões. Este esquema de administração foi principalmente empírico, com base na experiência anterior com tratamento com rituximabe em pacientes com linfoma não Hodgkin. Por exemplo, em um estudo de grupo único no M.D. Anderson Cancer Center, o rituximabe foi administrado na mesma dose, mas para um total de apenas 12 doses. Estudos adicionais ajudariam a definir um esquema de administração adequado. No entanto, no presente estudo, a administração repetida de rituximabe reduziu a incidência de recidiva sem afetar significativamente a taxa de remissão completa ou a qualidade da remissão completa em termos de níveis residuais mínimos de doença. A administração prolongada pode, portanto, desempenhar um papel no resultado benéfico que observamos.

Outra questão sem resposta é se a adição de rituximabe à quimioterapia também pode beneficiar os pacientes com um nível de expressão de CD20 inferior ao ponto de corte de 20% usado até o momento. Usando esse ponto



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

de corte, observamos que 32% dos casos de LLA Ph-negativa, precursora de células B, seriam definidas como CD20-positivas, o que é semelhante à proporção que relatamos anteriormente, no estudo GRAALL-2003.9 No MD No estudo Anderson Cancer Center, que usou o mesmo ponto de corte de 20%, a proporção de casos positivos para CD20 foi de 47% .10 No entanto, aproximadamente 20% dos pacientes nesse estudo tinham LLA Ph-positiva e, nesse subgrupo, a proporção de Os casos positivos para CD20 pareceram um pouco mais elevados. Vários estudos sugeriram que o rituximabe também pode beneficiar pacientes com expressão de CD20 em um nível abaixo de 20%. Thomas et al. relataram que o uso de um ponto de corte de 10% em seu estudo teve um valor prognóstico significativo.10 Outro achado foi a regulação positiva da expressão de CD20 durante a quimioterapia de indução em blastos de LLA que foram classificados como CD20 negativos no início do estudo. Com base nestes achados, o grupo UK NCRI Adult ALL está atualmente conduzindo um ensaio clínico randomizado (UKALL14; ClinicalTrials.gov number, NCT01085617. abre em uma nova guia) para avaliar a adição de rituximabe à quimioterapia, independentemente do nível de expressão de CD20. Em pacientes com níveis de expressão de CD20 baixos ou muito baixos no início do estudo, o uso de anticorpos anti-CD20 de alta afinidade, como obinutuzumabe ou ofatumumabe, pode oferecer uma alternativa atraente.

Nosso estudo tem várias limitações relacionadas às múltiplas comparações necessárias para desfechos secundários pré-especificados e análises post hoc. Apesar dessas limitações, os resultados fornecem evidências de um efeito benéfico da adição de rituximabe à quimioterapia em adultos com LLA precursora de células B CD20-positiva, Ph-negativa. Outros antígenos de superfície, como CD19 ou CD22, que os blastos de LLA expressam mais frequentemente do que



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

expressam CD20, também podem ser direcionados por vários anticorpos ou células T de receptor de antígeno quimérico que já mostraram eficácia em pacientes com LLA recidivante ou refratária.

Revisão de literatura (dados traduzidos artigo original)

[Overview of immunosuppressive agents used for prevention and treatment of graft-versus-host disease.](#)

Rituximabe - Estudos prospectivos estão investigando o uso do anticorpo monoclonal anti-CD20, rituximabe, na tentativa de diminuir a imunidade alogênica das células B do doador e, potencialmente, a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) crônica associada. Embora os resultados iniciais demonstrem diminuição da imunidade das células B e baixas taxas de DECH crônica, esta abordagem permanece experimental. **Estudos randomizados são necessários para determinar a eficácia e a toxicidade do rituximabe nesse cenário, incluindo o efeito na função das células B em longo prazo. A** doença do enxerto contra hospedeiro ocorre nos pacientes portadores de leucemias/linfomas que são submetidos a transplante.

Por exemplo, em um estudo prospectivo de centro único, 22 pacientes com leucemia linfocítica crônica de alto risco e 13 pacientes com linfoma de células do manto foram tratados com irradiação linfóide total (80 cGy por 10 dias) e globulina antitímócito (1,5 mg / kg por dia por cinco dias) seguido por HCT alogênico e rituximabe (375 mg / m²) nos dias 56, 63, 70 e 77 pós-transplante . Estudos em um subconjunto de pacientes demonstraram imunidade alogênica de células B reduzida. As incidências cumulativas de DECH aguda, DECH crônica e mortalidade sem recidiva foram de 6, 20 e 3 por cento, respectivamente.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

Em contraste, um ensaio clínico aberto randomizado de fase II que avaliou a adição de rituximabe à profilaxia padrão de DECH em 84 pacientes com linfoma agressivo (73 por cento de linfoma de células B) não relatou melhora na incidência cumulativa de grau 2 a 4 DECH (46 versus 52 por cento, razão de risco 0,91, IC 95% 0,52-1,60) ou sobrevida global [68].

Além disso, espera-se que sejam randomizados, estudos são necessários para avaliar a eficácia desta abordagem em pacientes com outros transtornos.

O rituximabe (MabThera®) é um medicamento anti-neoplásico e anti-reumático de uso injetável intra-venoso. Consiste de um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20. Este antígeno está localizado em células brancas do sangue (linfócitos B) jovens ou maduras. Sua função é inibir o crescimento e ativar mecanismos de destruição dessas células. O medicamento rituximabe possui seu uso regulamentado pelo SUS no tratamento quimioterápico de Linfoma Não Hodgkin difuso de grandes células B – 1ª linha, conforme Portaria SAS Nº 420, de 25/08/2010, a ser utilizado em hospitais habilitados em oncologia no SUS, cabendo aos hospitais credenciados e habilitados em oncologia a padronização, a aquisição e o fornecimento. Também é fornecido para o tratamento da artrite reumatoide. A utilização na LLA não é contemplada no SUS nem no rol de procedimentos da ANS. Até o momento não existe evidência clínica na literatura médica para indicar o rituximabe na LLA.

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ A indicação do rituximabe no caso em tela está baseada em um único estudo onde o próprio autor declara **“Nosso estudo tem várias**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

limitações relacionadas às múltiplas comparações necessárias para desfechos secundários “. Ou seja apenas um desfecho foi avaliado sem levar em conta os outros efeitos da droga

- ✓ O rituximabe é utilizado para tratamento de linfomas e leucemia linfocítica crônica mas ainda não existe na literatura médica evidência clínica para utilização na LLA

V – REFERÊNCIAS:

- ✓ Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2019 Nov;60(11):2606-2621. doi: 10.1080/10428194.2019.1605071. Epub 2019 May 16. PMID: 31092071.
- ✓ Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, Chevallier P, Hunault M, Boissel N, Escoffre-Barbe M, Hess U, Vey N, Pignon JM, Braun T, Marolleau JP, Cahn JY, Chalandon Y, Lhéritier V, Beldjord K, Béné MC, Ifrah N, Dombret H; for GRAALL. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Sep 15;375(11):1044-53. doi: 10.1056/NEJMoa1605085. PMID: 27626518.
- ✓ [Overview of immunosuppressive agents used for prevention and treatment of graft-versus-host disease.](#) Literature review current through: **Apr 2021**. This topic last updated: **Feb 14, 2020**.

✓

VI – DATA: de 2021

NATJUS - TJMG