



Brasília, DF | Junho de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 836

Rituximabe

para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Cochrane Brasil da Universidade Federal de São Paulo – NATS Cochrane – UNIFESP

Álvaro Nagib Atallah

Brena da Costa Santos

Cristiane Rufino de Macedo

Humberto Saconato

Ronald Luiz Gomes Flumignan

Vinicius Tassoni Civile

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal

Análise da Consulta Pública - Contribuições de experiência ou opinião

NÚCLEO DE ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM SAÚDE MENTAL – NISAM-QUALITEC

Analistas

Chaiane dos Santos
Fábio de Souza Chagas
George Amaral Santos

Revisores

Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté
Martín Mezza
Maurice de Torrenté
Tainã Queiroz Santos
Jorge Alberto Bernstein Iriart
Marcos Pereira Santos
Camila Fontes Souza

Revisão

Bruna Bento dos Santos – CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tabelas

Tabela 1. Custo incremental e razão de custo-utilidade incremental – RCUI	40
Tabela 2. População elegível ao tratamento	42
Tabela 3. Resultado do impacto orçamentário após ajuste da população no cenário 1 com prevalência de MPA e GPA de 0,0041%	43
Tabela 4. Resultado do impacto orçamentário após ajuste da população no cenário 2 com dados da população brasileira de centros de referência de atenção especializada em vasculite sistêmica	43
Tabela 5. Medicamentos potenciais para o tratamento da Vasculite Associada ao ANCA (GPA ou MPA) ativa e grave	46
Tabela 6. Resultados do ensaio clínico ADVOCATE (NCT02994927)	47
Tabela 7. Resultados do ensaio clínico Ixchange (NCT03895801)	48
Tabela 8. Recomendações de outras agências, institutos ou órgãos de tecnologias em saúde sobre o rituximabe para vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos	49
Tabela 9. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 005/2023, de acordo com a origem	53
Tabela 10. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 005/2023, no formulário técnico-científico	53
Tabela 11. Caracterização sociodemográfica dos participantes e resultado preliminar da consulta pública nº 05/2023 - Rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave, fevereiro, 2023, Brasil, (n = 56)	57
Tabela 12. Custo incremental e razão de custo-utilidade incremental (RCUI) ajustados para o comparador ciclofosfamida intravenosa	69
Tabela 13. Resultado do impacto orçamentário após ajuste da população no cenário 1 com prevalência de mpa e gpa de 0,0041% para o comparador ciclofosfamida intravenosa	69

Quadros

Quadro 1. Classificação de vasculites pela conferência de Chapel Hill de 2013 (3)	13
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	18
Quadro 3. Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa	20
Quadro 4. Pergunta de pesquisa detalhada pelo NATS	22
Quadro 5. Estratégia de busca nas plataformas consultadas	22
Quadro 6. Características dos ensaios clínicos incluídos	27
Quadro 7. Resultados dos ensaios clínicos incluídos reescritos pelo NATS	28
Quadro 8. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE	34
Quadro 9. AMSTAR 2 – Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas e meta-análise	35
Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	36
Quadro 11. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE para Rituximabe comparado a Ciclofosfamida oral.....	70
Quadro 12. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE para Rituximabe associado a Ciclofosfamida comparado a Ciclofosfamida endovenosa	72

Figuras

Figura 1. Fluxograma dos estudos realizado pelo NATS	24
Figura 2. Avaliação do risco de viés segundo a ferramenta RoB-1 da Cochrane	33
Figura 3. Proporção do risco de viés entre os estudos avaliados	33
Figura 4. Estrutura do modelo econômico para o tratamento do GPA E MPA	38
Figura 5. Gráfico de tornado do modelo para o tratamento GPA e MPA	40
Figura 6. Plano de custo efetividade incremental por QALY do modelo para o tratamento GPA e MPA	41
Figura 7. Curva de aceitabilidade do modelo para o tratamento GPA e MPA	41
Figura 8. Medicamentos citados na Consulta Pública nº 05/2023	65

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA DOENÇA	13
4.2 EPIDEMIOLOGIA DA GRANULOMATOSE COM POLIANGÉITE (GPA) E POLIANGÉITE MICROSCÓPICA (MPA)	14
4.3 GRANULOMATOSE COM POLIANGÉITE (GPA)	15
4.4 POLIANGÉITE MICROSCÓPICA (MPA)	16
4.5 DIAGNÓSTICO	17
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1 PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1 EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	20
6.2 EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO NATS	21
6.3 BUSCA NA LITERATURA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADA PELO NATS	22
6.3.1 DETALHAMENTO DOS ESTUDOS	25
6.4 EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	30
6.5 EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	31
6.6 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	32
6.7 RISCO DE VIÉS	32
6.8 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (GRADE)	34
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	36
7.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA	36
7.1.1 APRESENTAÇÃO DO MODELO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	36
7.1.2 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA - DEMANDANTE	39
7.1.3. LIMITAÇÕES DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	42
7.2 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	42
7.2.1 APRESENTAÇÃO DO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REALIZADO PELO DEMANDANTE	42
7.2.2 RESULTADO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PELO NATS	42
7.2.3 LIMITAÇÕES DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	44
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	45
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	49
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	51
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	52
13. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA	52
13.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	53
13.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	56
13.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	68
14. INFORMAÇÕES ADICIONAIS	68
14.1 ALTERAÇÕES NO MODELO ECONÔMICO	68
14.2 ALTERAÇÕES NA AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	69
15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	73
16. DECISÃO	73
17. REFERÊNCIAS	74

ANEXO 1. LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS E JUSTIFICATIVAS.....	79
ANEXO 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA DO DEMANDANTE	81
ANEXO 3. RESULTADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE EM REDE	82
ANEXO 4. CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE EM REDE.....	82
ANEXO 5. CUSTO DO MANEJO DA DOENÇA E EVENTOS ADVERSOS NA TABELA DO SIGTAP – SISTEMA DE GERENCIAMENTO DA TABELA DE PROCEDIMENTOS, MEDICAMENTOS E OPM DO SUS	83
ANEXO 6. DADOS DE PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DOS EVENTOS ADVERSOS CONSIDERADOS NO MODELO.....	84
ANEXO 7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REALIZADO PELO DEMANDANTE.....	84

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre a eficácia, segurança, custo e impacto orçamentário do Rituximabe (RTX) para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para os casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA), classificados como granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (MPA), ativa e grave, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rituximabe.

Indicação: Pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico confirmado vasculite associada a anticorpos (VAA), classificados como granulomatose com poliangéite (GPA) ou poliangéite microscópica (MPA), ativa e grave.

Demandante: Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Contexto: Pacientes portadores de vasculites associadas aos anticorpos (VAA) anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) possuem maior risco de hemorragia alveolar, erupção purpúrica, infarto em tecidos irrigados. O tratamento destas vasculites é imprescindível para prevenção de dano potencialmente irreversível, secundário ao processo inflamatório de capilares, arteríolas e vênulas. O rituximabe (RTX) pode ser indicado como opção terapêutica na fase de indução para pacientes com GPA ou MPA que não apresentaram remissão completa com ciclofosfamida ou que apresentam doença recidivante com manifestações graves, principalmente entre os que já utilizaram ciclofosfamida previamente. Além disso, o RTX pode ser utilizado como primeira escolha na indução de pacientes com manifestações graves da VAA, mas que estejam em fase reprodutiva e possuam desejo gestacional futuro, pois a ciclofosfamida possui a infertilidade como efeito colateral, tanto em homens quanto em mulheres. Ademais, o RTX pode ser utilizado como terapia de manutenção dos pacientes com VAA.

Pergunta: Qual é a efetividade e segurança do uso de RTX comparado a ciclofosfamida para o tratamento de indução de remissão de pacientes com VAA ativa e grave, com diagnóstico confirmado de GPA ou MPA e para os casos de recidiva da doença?

Evidências clínicas: Foram incluídos 7 estudos, sendo 4 revisões sistemáticas e 3 estudos clínicos randomizados (ECR). As principais evidências disponíveis provem de 2 ECRs multicêntricos que incluíram centros da Europa, EUA e Austrália. Esses estudos avaliaram de forma direta a efetividade e segurança do uso do rituximabe intravenoso (RTX IV) comparado a ciclofosfamida intravenosa (IV) ou ciclofosfamida oral. O RTX IV é não inferior a ciclofosfamida oral padrão em pacientes com vasculite ativa e grave associada ao MPA e GPA. A ciclofosfamida IV associada ao RTX IV não apresentou vantagens comparada a ciclofosfamida IV e posterior uso da azatioprina para os eventos adversos graves que incluiu morte, recaídas e doença renal em estágio final em 24 meses. No entanto, na análise de subgrupo, para os pacientes com recidiva da doença desde o início do estudo, o RTX IV apresentou superioridade para o desfecho remissão completa e redução de prednisona em 6 meses na proporção de 67% pacientes que utilizaram RTX versus 42% de pacientes com a ciclofosfamida oral padrão e posterior azatioprina ($P=0,01$). Da mesma forma, houve também superioridade do RTX aos 6 e 12 meses, quando o RTX IV foi comparado ao regime padrão de ciclofosfamida-azatioprina e glicocorticoides para indução de remissão em vasculite recidivante associada ao MPA e GPA. Essa diferença não foi observada aos 18 meses. Não houve diferenças significativas quanto à segurança do RTX IV comparado à ciclofosfamida em até 24 meses. As evidências indiretas provenientes das meta-análises em rede apontam na mesma direção dos ECRs analisados. O risco de viés dos ECR foi considerado baixo e moderado, pois um dos ECRs foi aberto. A qualidade das revisões sistemáticas variou de muito baixa a alta devido às diferentes metodologias utilizadas para a condução e descrição dos resultados. A certeza da evidência avaliada pelo GRADE foi de baixa a moderada para os desfechos de remissão da doença e eventos adversos.

Avaliação econômica: O demandante realizou análise de custo-utilidade para os pacientes com recidiva da doença desde o início do estudo considerando a remissão completa e redução de glicocorticoides aos 6 meses na proporção de 67% de RTX versus 42% para ciclofosfamida. A diferença entre os custos do RTX IV versus ciclofosfamida oral e posterior uso do azatioprina é de R\$ 1.254,91 com razão custo utilidade incremental de R\$ 5.085,49 por QALY.

Análise de impacto orçamentário: As limitações do impacto orçamentário referem-se as incertezas da prevalência de GPA e MPA no Brasil. Raros são os estudos encontrados na América do Sul e Brasil. Por esse motivo o NATS, considerou dois cenários com diferentes tamanhos de população analisada. O cenário 1 foi composto pela prevalência de GPA e MPA de 0,0041% a partir de dados epidemiológicos da América do Sul. Já o cenário 2 foi calculado a partir de dados parciais do território brasileiro. O resultado do impacto orçamentário calculado pelo NATS mostra um impacto orçamentário incremental que variou entre R\$ 4.792.636,63 e R\$25.855.013,14. A análise incremental do demandante, que considerou um tamanho de amostra intermediário ao analisado pelo NATS, apresenta um impacto incremental no valor de R\$ 19.929.492,11.

Recomendações internacionais: Com relação às agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS), as instituições CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) e NICE (National Institute for Clinical Excellence) apresentam recomendações favoráveis, porém condicionais, para o uso de RTX em pacientes com VAA.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados quatro medicamentos potenciais para o tratamento da vasculite associada a ANCA (GPA ou MPA), nas formas farmacêuticas intravenosa, subcutânea e oral. Três deles já estão com os ensaios clínicos randomizados (ECR) completos e com resultados publicados no ClinicalTrials.gov (avacopan, belimumab e vilobelimumab). O medicamento tofacitinibe está com ECR em andamento com finalização prevista até julho de 2024. O avacopan possui registro aprovado pela EMA e FDA para o tratamento da vasculite associada a ANCA e tem recomendação positiva pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e está em processo de avaliação pelo Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Os demais medicamentos belimumab, vilobelimumab e tofacitinibe não possuem registro sanitário para a indicação de vasculite associada a ANCA em nenhuma das três agências pesquisadas.

Considerações finais: Neste contexto clínico, o RTX pode representar uma estratégia alternativa para a remissão da doença e recidiva em pacientes com VAA (MPA e GPA). O subgrupo que mais se beneficiou com o uso do RTX foi o de pacientes que apresentaram recidiva da doença ou que eram refratários a ciclofosfamida. Houve uma diminuição de recidivas graves aos 6 e aos 12 meses após o tratamento com RTX em pacientes recidivantes. Não houve diferenças significativas entre RTX e a ciclofosfamida para eventos adversos em até 24 meses. Devido à escassez de dados populacionais no Brasil para a doença VAA, a análise de impacto orçamentário incremental apresentou uma variação de R\$4.792.636,63 a R\$25.855.013,14. O valor do impacto orçamentário incremental obtido pelo demandante está incluído dentro desses limites calculados. No presente parecer não foram encontrados estudos comparativos (diretos ou indiretos) entre os efeitos de RTX versus ciclofosfamida (terapia aprovada no Brasil para essa indicação) realizados com participantes brasileiros, o que pode impedir algumas conclusões mais assertivas sobre o perfil comparativo destas tecnologias em nosso meio. O RTX é um medicamento imunomodulador que modula a resposta inflamatória na VAA. Ambos os medicamentos já estão aprovados pela ANVISA e em uso no Brasil para outras indicações terapêuticas, incluindo doenças autoimunes, neoplásicas e reumatológicas (perfil de segurança e posologia/administração conhecidos). Potenciais diferenças podem advir do tempo de tratamento, eventos adversos a longo prazo e custos de tratamento.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 02/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema "rituximabe para terapia de indução e remissão dos pacientes com diagnóstico recente para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave" foi aberta de 13/02/2023 a 26/02/2023 e duas pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, gravado e enviado a todos os inscritos. No relato, ambos os participantes relataram que o tratamento com rituximabe foi a segunda linha de tratamento adotada e, nos dois casos, o uso do medicamento controlou a doença e reduziu os principais sintomas apresentados.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave.

Consulta pública: a Consulta Pública nº 05 foi realizada entre os dias 06 e 25 de abril de 2023. Foram recebidas 56 contribuições por meio do formulário de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde, organização da sociedade civil e pessoas interessadas. Todas as contribuições recebidas foram submetidas à análise de conteúdo temática. Adicionalmente, foram realizadas análises descritivas dos dados quantitativos. Das 56 contribuições, todas expressaram discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec, defendendo a incorporação do rituximabe no SUS. Os argumentos dos participantes foram organizados nas categorias temáticas: a) Efetividade; b) Melhor opção terapêutica; e c) Acesso. Dentre as contribuições, foram enviados dois anexos por profissionais de saúde, ambos com uma construção argumentativa favorável ao uso do rituximabe para a indicação nesta avaliação. Os participantes com experiência no uso do rituximabe relataram como efeitos positivos a sua efetividade no controle da doença e remissão dos sintomas das vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave. Os participantes relataram, como o principal ponto negativo de sua experiência com o medicamento, a

dificuldade de acesso ao rituximabe no Sistema Único de Saúde. Também foram recebidas 113 contribuições técnico-científicas. Todos os participantes se manifestaram a favor da incorporação da tecnologia no SUS. Nenhum dos estudos científicos enviados durante a consulta pública trouxe informações que justificassem alterações no relatório de recomendação da Conitec. Dentre as contribuições, foram destacados os seguintes pontos: (1) a PDP do rituximabe; (2) o incremento do custo de utilização da ciclofosfamida intravenosa por necessidade de recursos adicionais em sua utilização; (3) a toxicidade cumulativa da ciclofosfamida; e (4) a ausência de resposta ao tratamento com ciclofosfamida em 25% dos pacientes. Foram apresentadas também as novas análises solicitadas pelo comitê de medicamentos durante a reunião de recomendação inicial do tema. Com o novo cálculo para a avaliação econômica, mantendo os parâmetros de ganho de 0,25 QALY com o uso do RTX e o preço da tecnologia (R\$ 264,99), mas agora comparado a ciclofosfamida intravenosa, o custo incremental para o uso do RTX passou de R\$1.254,91 para R\$1.057,93, o que corresponde a uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$4.287,24/QALY. O resultado do impacto orçamentário recalculado pelo NATS mostra um impacto orçamentário incremental de R\$3.744.189,65 no primeiro ano e R\$18.964.953,93 após 5 anos. A separação dos estudos na avaliação GRADE resultou em alterações na certeza do corpo de evidências para alguns desfechos. Na comparação com a ciclofosfamida oral, a certeza do desfecho de recidiva grave (em pacientes com recidiva da doença) aos 18 meses passou de moderada para baixa. Já na comparação com a ciclofosfamida intravenosa, todos os desfechos tiveram a certeza alterada de baixa para muito baixa.

Recomendação final da Conitec: Durante a 120ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 29 de junho de 2023, o Comitê de Medicamentos da Conitec regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente em idade fértil e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, classificados como granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (MPA), ativa e grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 833/2023.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente em idade fértil e para os casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA), classificados como granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (MPA), ativa e grave, publicada no Diário Oficial da União nº 143, seção 1, página 141, em 28 de julho de 2023.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	R\$ 996,10 - R\$ 10.438,75 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 264,99 (Preço BPS)
Custo de tratamento por paciente	R\$ 7.419,72/ano
RCEI final	R\$4.287,24/QALY
População estimada ^a	685 no 1º ano e 702 no 5º ano
Impacto Orçamentário	R\$3.744.189,65 no 1º ano e R\$18.964.953,93 em 5 anos

a. a população apresentada é referente aos pacientes com VAA refratários ao tratamento com ciclofosfamida. No entanto, a recomendação de incorporação da tecnologia da Conitec inclui pacientes com diagnóstico recente em idade fértil.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença

A vasculite é uma inflamação com ou sem necrose da parede de vasos sanguíneos, podendo incluir vasos de diferentes calibres em qualquer órgão ou sistema do corpo humano, com a presença de múltiplos sinais e sintomas. (1) A classificação de vasculites pode ser de acordo com a etiologia (primárias/idiopáticas ou secundárias a agentes etiológicos específicos), a fisiopatologia (vasculites granulomatosas, vasculites por deposição de imunocomplexos e vasculites associadas à produção de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos) e extensão (vasculites sistêmicas ou de órgão único) (2). Atualmente, as vasculites são classificadas principalmente baseadas no calibre dos vasos predominantemente afetados de acordo com o quadro 1 (3).

Quadro 1. Classificação de vasculites pela conferência de Chapel Hill de 2013 (3)

Categorias	Vasculites
<i>Vasculites de vasos de grande calibre</i>	Arterite de Takayasu Arterite de células gigantes
<i>Vasculites de vasos de médio calibre</i>	Poliarterite nodosa Doença de Kawasaki
<i>Vasculites de vasos de pequeno calibre</i>	
Vasculites associadas ao ANCA	Granulomatose com poliangiite (Wegener) Poliangiite microscópica Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg-Strauss)
Vasculites por imunocomplexos	Vasculite crioglobulinêmica Vasculite por IgA (Henoch-Schönlein) Urticária vasculite hipocomplementêmica (vasculite anti-C1q)
<i>Vasculites de vasos variáveis</i>	Doença de Behçet Síndrome de Cogan

Há várias manifestações clínicas das vasculites, com diferentes formas específicas que são diagnosticadas por meio das combinações dos sinais e sintomas e de exames complementares específicos. Algumas vasculites apresentam manifestações clínicas semelhantes, mas com prognósticos e tratamentos bem diferentes entre si (1). Em 1982, os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) foram descobertos (4) e, em 1985, van der Woud et al reconheceram sua associação com a granulomatose de Wegener (5). A partir da Conferência de Chapel Hill, em 1993, a denominação Vasculites Associadas ao ANCA (VAA) foi estabelecida, agrupando as VAA como formas de vasculites sistêmicas com características semelhantes (6).

As VAAs são vasculites sistêmicas e necrosantes, acometendo predominantemente pequenos vasos, *pauci-imune*, ou seja, com pouco ou nenhum depósito de imunocomplexos em tecidos afetados, associadas a presença de ANCA. ANCA são anticorpos circulantes que possuem a proteinase 3 (PR3) e a mieloperoxidase (MPO) como principais alvos antigênicos (3). São classificadas como VAA, a poliangeíte microscópica (MPA), a granulomatose com poliangeíte (GPA, denominada anteriormente "granulomatose de Wegener") e a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA, anteriormente chamada de "síndrome de Churg-Strauss"). Os vasos acometidos pelas VAAs são classicamente capilares, arteríolas e vênulas, mas pequenas artérias e veias também podem ser afetados (3).

As vasculites causam um processo inflamatório e necrose na parede dos vasos sanguíneos acometidos, podendo resultar em enfraquecimento desta estrutura, levando à ruptura (causando erupção purpúrica ou hemorragia alveolar) ou à oclusão (causando infarto em órgãos ou tecidos vascularizados). Muitos são os sinais e sintomas clínicos relacionados diretamente à resposta inflamatória sistêmica, lesão microvascular de órgão-alvo ou efeito de massa que resulta da inflamação granulomatosa (7). O diagnóstico preciso e a indicação do tratamento correto são de extrema importância para prevenir o dano irreversível, secundário ao processo inflamatório (7,8).

Diversas diretrizes internacionais e nacionais publicadas auxiliam no diagnóstico e tratamento de pacientes com VAA (9–11). Apesar da expressiva melhora no prognóstico das VAA durante os últimos anos, ainda há um impacto considerável em termos de mortalidade prematura, qualidade de vida e custos econômicos para a sociedade. Estudos são necessários para melhor compreensão dos aspectos desse grupo de doenças, incluindo a história natural das VAA e a descoberta de novos biomarcadores para o diagnóstico para um tratamento individualizado (12-14).

Na última década, o uso da terapia imunológica para o tratamento da GPA e MPA foi iniciado. Dois estudos clínicos controlados e randomizados multicêntricos (RAVE-INT trial e RITUXVAS trial) demonstraram benefícios do rituximabe (RTX) quando utilizado como alternativa à ciclofosfamida para a terapia de indução naqueles pacientes com manifestações graves das VAA, com redução dos eventos adversos que podem advir do uso recorrente de ciclofosfamida (15–19).

4.2 Epidemiologia da Granulomatose com poliangeíte (GPA) e Poliangeíte microscópica (MPA)

A GPA e a MPA possuem características que são compatíveis com grande parte das definições de "doença rara" e possuem prevalência estimada de 41-184 casos por milhão de indivíduos (20). Estudos mais recentes relatam aumento nas taxas de prevalência das VAA para 300-421 casos por milhão de indivíduos, um aumento que pode ser explicado pela melhoria da sobrevida e dos métodos de investigação, que permitem diagnóstico e tratamento precoces (21,22). A revisão de Kitching et al 2020 identifica a variação na incidência de VAA para diferentes regiões geográficas.

Essas diferenças podem ser explicadas por fatores ambientais e genéticos, bem como a coleta de dados provenientes de estudos clínicos com diferentes protocolos e critérios de inclusão (23). A GPA afeta principalmente

países/regiões em que a população é predominantemente de ascendência europeia e raramente é observada em países/regiões do Leste Asiático. Em contraste, MPA predomina em países/regiões asiáticos, como China e Japão (24,25). Em segundo lugar, a incidência de GPA é influenciado pela latitude, pois a incidência é menor em direção ao equador (26,27). A disparidade na incidência entre etnias é ainda apoiada por estudos que examinam populações multiétnicas. Pesquisas na França e os EUA indicam incidência pelo menos duas vezes maior de GPA e MPA em populações caucasianas do que em outras etnias (28,29). Um estudo mais recente do Reino Unido apresentou achados semelhantes, mas isso foi explicado principalmente pela idade mais avançada da população caucasiana (30). Na Noruega, a incidência de MPA é de 10,4 por milhão de habitantes. No Norte da Europa, a GPA é mais frequente que a MPA, quando se compara com o sul europeu. Na América Latina, os estudos de prevalência e de incidência são escassos. No Peru, dentre as vasculites sistêmicas primárias estudadas, a MPA apresenta maior incidência (4,1/milhão de habitantes). Na Argentina, MPA e GPA apresentam incidência de 14,0 e 5,2/milhão, e prevalência de 9,0 e 7,4/milhão, respectivamente (32).

GEPA é a VAA menos frequente com prevalência entre 10 e 14 casos/milhão de indivíduos e incidência estimada entre 0,11 e 2,66 casos/milhão de indivíduos por ano. VAA é raramente observada em crianças, sendo menos comum do que algumas outras formas de vasculite, incluindo doença de Kawasaki e vasculite por IgA (31). Com relação à distribuição entre sexo feminino e masculino, na Europa observa-se uma discreta predominância das VAA no sexo masculino em relação ao feminino, com a relação F:M (feminino:masculino) variando entre 1:1,07 e 1:1,48 (31) Ao contrário, estudos na América Latina têm relatado uma discreta predominância no sexo feminino (32). No Brasil, a relação (F:M) é de 1,5:1 na GPA, 1,1:1,0 na GEPA, e 1,8:1,0 na MPA (33). Com relação à idade, GPA e MPA são observadas, mais frequentemente, em indivíduos mais velhos, entre a 5ª e a 7ª décadas de vida (31). No Brasil, a média de idade ao diagnóstico da doença é de 41,9 anos para GPA, e de 47,6 anos para MPA (33). No Brasil não existem estudos sobre a prevalência ou incidência das VAA. Contudo, um estudo recente avaliou a frequência e características demográficas dos pacientes com vasculites sistêmicas seguidos em hospitais terciários na Região Sudeste do Brasil. Neste estudo, a doença de Behçet (35% dos pacientes diagnosticados com qualquer vasculite) e arterite de Takayasu (26,4%) foram as formas mais frequentes de vasculite sistêmica encontradas em pacientes brasileiros, seguidas por GPA (16,2%). Por outro lado, a frequência de MPA (3,4%) foi considerada baixa em todos os serviços avaliados (33). Diferenças significativas sobre a epidemiologia das vasculites sistêmicas podem ser encontradas em todo o Brasil, devido a extensão setentrional do país, bem como a heterogeneidade da população brasileira, composta principalmente por descendentes de portugueses e indígenas, além de italianos, asiáticos, judeus, libaneses, entre outros (33-34).

4.3 Granulomatose com poliangeíte (GPA)

A GPA é caracterizada por inflamação granulomatosa com necrose, que geralmente envolve o trato respiratório e o desenvolvimento simultâneo de vasculite necrosante de pequenos vasos em diferentes órgãos e sistemas (35). Sintomas constitucionais, como febre, fadiga, perda de peso, artralgias e mialgias, podem preceder o início da doença ou

podem ser observados em fase de recidiva (36). O envolvimento sinonasal é o mais frequente, sendo observado em até 85% dos pacientes e se caracteriza por obstrução nasal; hiposmia ou anosmia; cacosmia (secundária à infecção por *S. aureus* ou *P. aeruginosa*); epífora (secundária ao acometimento do ducto nasolacrimal e canal lacrimal); hemorragia difusa da mucosa nasal, com formação de crostas e secreção purulenta; perfuração do septo nasal; deformidade nasal com o desenvolvimento de nariz em sela e acometimento dos seios paranasais por sinusite (37).

Manifestações otológicas são descritas em 19 a 61% dos pacientes com GPA, sendo a otite média serosa a manifestação mais comum. Cerca de 15 a 55% dos pacientes podem apresentar comprometimento de vias aéreas superiores e, em raras situações, pode ser a única apresentação da doença (37,38). Pode acometer a órbita ocular de 45 a 50% dos pacientes com GPA (39). Os principais sintomas apresentados por pacientes com GPA e envolvimento pulmonar são tosse, acompanhada ou não de hemoptise, dispneia e dor torácica. Há envolvimento renal e o sistema nervoso central também pode ser afetado em 7-11% dos casos de GPA. O envolvimento do sistema nervoso periférico ocorre de forma mais branda e tardia na evolução da doença, podendo ocasionar mononeuropatias recorrentes, mononeurite múltipla ou polineuropatia simétrica, secundárias à isquemia causada pela inflamação de “vasa nervorum” (41). As principais manifestações da GPA no sistema vascular são aortite, doença vascular oclusiva, pericardite, derrame pericárdico, cardiomiopatia, doença valvar e isquemia coronariana. A insuficiência cardíaca pode ser a complicação final do envolvimento cardiovascular na GPA (38). O envolvimento do trato gastrointestinal é menos frequente na GPA; porém, pode ter impacto no prognóstico com vasculite intestinal que pode levar ao abdome agudo por peritonite ou isquemia intestinal mesentérica (38).

4.4 Poliangeíte microscópica (MPA)

As manifestações clínicas da MPA envolvem múltiplos órgãos e sistemas, mas o rim e o pulmão são os mais acometidos. O quadro renal é semelhante ao da GPA com hematúria, proteinúria, cilindros hemáticos, hipertensão arterial e insuficiência renal. Na MPA, as alterações histopatológicas renais são semelhantes às da GPA. Entretanto, na MPA há maior frequência de glomerulonefrite rapidamente progressiva em comparação a outras formas de VAA. A MPA é importante causa de síndrome pulmão-rim na forma de glomerulonefrite e hemorragia alveolar. De fato, a hemorragia alveolar é a principal manifestação pulmonar da MPA, que ocorre em 25-55% dos pacientes (42). Outra manifestação pulmonar da MPA é a doença pulmonar intersticial, principalmente com o padrão de pneumonia intersticial usual (24).

Manifestações cutâneas ocorrem em até 60% dos pacientes com MPA e se caracterizam principalmente por púrpura palpável. As outras manifestações cutâneas da MPA são livedo reticular, nódulos subcutâneos, lesões urticariformes e úlceras cutâneas. As manifestações neurológicas são comuns na MPA e podem acometer até 72% dos pacientes, com nervos periféricos mais frequentemente acometidos em relação ao sistema nervoso central. Polineuropatia periférica e mononeurite múltipla são as principais manifestações neurológicas da MPA. O trato gastrointestinal pode ser acometido na forma de vasculite intestinal em até 58% dos casos, que se manifesta por dor

abdominal, diarreia, distensão abdominal e hematoquezia (24). O Quadro 3 descreve as diferenças nas manifestações clínicas entre GPA e MPA.

4.5 Diagnóstico

A confirmação do diagnóstico de GPA e de MPA, em pacientes com manifestações clínicas sugestivas, é necessária para o seguimento e tratamento a longo prazo. Atualmente, não há critérios de diagnóstico validados para as VAA, portanto o diagnóstico de GPA e MPA se baseia na confirmação histopatológica em órgãos ou tecidos acometidos e por testes sorológicos de ANCA. O exame histopatológico de biópsia de órgãos acometidos de pacientes com VAA é o padrão ouro para o diagnóstico e a positividade é superior a 70%, sendo a melhor sensibilidade observada na biópsia renal e pulmonar a céu aberto (43,44). Contudo, em pacientes com GPA que apresentam manifestações de vias aéreas superiores, a biópsia desses sítios tem positividade que chega a 68,4% (45,46).

A pesquisa de ANCA também pode ser utilizada para a confirmação do diagnóstico de GPA e de MPA, principalmente em pacientes nos quais não se tem acesso ou há contraindicação para a realização de biópsia de tecido acometido. Esses anticorpos podem ser detectados pela técnica de imunofluorescência indireta (IFI) ou por ensaios de fase sólida (p.ex. enzyme-linked Immuno assay (ELISA) ou quimioiluminescência) (49). A técnica de IFI para a pesquisa de ANCA utiliza lâminas com neutrófilos fixados no etanol e traz informações sobre positividade e títulos de anticorpos, sendo considerados positivos, exames que apresentam título de ANCA $\geq 1/40$. Além disso, o padrão da IFI traz a informação sobre especificidade de anticorpos e pode ser dividido em citoplasmático (C-ANCA), perinuclear (P-ANCA), atípico (A-ANCA) e atípico citoplasmático (50).

Os padrões C-ANCA e P-ANCA se associam mais ao diagnóstico de VAA e à presença de anticorpos contra os antígenos PR3 e MPO, respectivamente. Apesar da associação não ser absoluta, na maioria dos casos, C-ANCA e anticorpos anti-PR3 (PR3-ANCA) são associados à GPA, enquanto P-ANCA e anticorpos anti-MPO (MPO-ANCA) se associam à MPA. Outros padrões de ANCA não se associam ao diagnóstico de vasculites e podem ser observados em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, hepatite autoimune, uso de drogas ilícitas e de alguns medicamentos. A detecção dos anticorpos anti-PR3 e anti-MPO é realizada pelas técnicas de ensaios de fase sólida, na maioria das vezes por ELISA (51). Na GPA, a sensibilidade da pesquisa de ANCA é de 65-75% para PR3-ANCA e de 20-30% para MPO-ANCA, enquanto na MPA, MPO-ANCA é observado em 55-65% e PR3-ANCA em 20-30% dos casos (24).

A especificidade do ANCA (p.ex., PR3-ANCA e MPO-ANCA) tem relação com perfil genético e impacto na evolução de pacientes com VAA. A pesquisa de ANCA traz informações clínicas relevantes, além do próprio diagnóstico de VAA. Por exemplo, pacientes com PR3-ANCA apresentam maior frequência de recidivas de doença, maior frequência de envolvimento granulomatoso em vias aéreas superiores e melhor resposta ao uso do RTX. Ao passo que pacientes com MPO-ANCA apresentam início de doença mais tardio, maior frequência de envolvimento renal e maior mortalidade. A frequência do PR3-ANCA é maior em países do norte da Europa e no Brasil, enquanto MPO-ANCA é mais frequente em

orientais e em países do sul da Europa (24,49). O aumento dos títulos de ANCA ou a sua positividade após período de testes negativos se associam a um risco maior de recidivas da doença (52).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O RTX é um anticorpo monoclonal anti-CD20 (linfócito B) quimérico, ou seja, determina a eliminação dos linfócitos B CD20+, com o potencial efeito de controle de inflamação da VAA (15). A dose recomendada de RTX para indução da remissão de GPA e MPA é de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrada como infusão intravenosa (IV), uma vez por semana, por quatro semanas. O Quadro 2 apresenta as principais características da tecnologia.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Rituximabe
Nome comercial	Bio-Manguinhos Rituximabe®, Mabthera®, Riabni®, Riximyo®, Ruxience®, Truxima®, Vivaxxia®
Apresentação	Solução para diluição para infusão. Caixa com 1 ou 2 frascos com 10 mL cada (100 mg / 10 mL) ou caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg / 50 mL) de rituximabe
Detentor do registro	Fundação Oswaldo Cruz (Processo 25351.731207/2020-22), Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. (Processo 25000.020211/9750), Amgen Biotecnologia Do Brasil Ltda (Processo 25351.671392/2020-99), Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda (Processo 25351.559801/2017-84), Pfizer Brasil Ltda (Processo 25351.323375/2019-12), Celltrion Healthcare Distribuição De Produtos Farmacêuticos Dos Brasil Ltda (Processo 25351.198997/2017-91), Libbs Farmacêutica Ltda (Processo 25351.385179/2018-42),
Fabricante	Lek Pharmaceuticals d.d., F. Hoffmann - La Roche Ltd, Pfizer Manufacturing Belgium NV, Celltrion, Inc, Libbs Farmacêutica Ltda, Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes com Linfoma não-Hodgkin, artrite reumatoide, leucemia linfóide crônica, granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica e pênfigo vulgar moderado a grave.
Indicação proposta	Granulomatose com poliangeíte (Granulomatose de Wegener) (GPA) e poliangeíte microscópica (MPA).
Posologia e Forma de Administração	Deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) por meio de acesso exclusivo (a solução não deve ser misturada a outros medicamentos ou a outras soluções), em local com recursos disponíveis para ressuscitação e sob estrita supervisão de um médico experiente. Não administrar por via subcutânea ou como injeção intravenosa ou em bolus.

Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos>; Tabela CMED (publicada em 03/01/2023).

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade conhecida a RTX, a proteínas murinas, a hialuronidase ou a qualquer um dos seus excipientes. Infecções ativas e graves. Além disso, é contraindicado em pacientes em estado gravemente imunocomprometido.

Cuidados e Precauções: Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado e o número do lote devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente. O medicamento de referência não é recomendado como monoterapia em pacientes com linfoma folicular estágio III-IV que são quimioresistentes ou que estejam na segunda ou subseqüente recaída após quimioterapia, uma vez que a segurança da administração subcutânea uma vez por semana não foi estabelecida. O uso do medicamento pode estar associado com um aumento no risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). O medicamento está associado a reações à infusão/administração que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A síndrome de liberação de citocinas pode ser clinicamente indistinguível das reações de hipersensibilidade agudas. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 12 meses após seu fim. Além disso, mulheres não deverão amamentar durante o tratamento com RTX e por 12 meses após o término do tratamento.

Eventos adversos: As mais frequentes foram febre, calafrios e tremores. Além disso, foram relatadas reações anafiláticas e outras reações de hipersensibilidade após a administração IV de proteínas a pacientes. Reações adicionais relatadas em alguns casos foram de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível, além de reações cutâneas.

5.1 Preço proposto para incorporação

Medicamento	Preço por frasco proposto pelo demandante ^{1,2}	PMVG 18% ^{3,4}	Preço por frasco praticado em compras públicas ^{2,5}
Rituximabe	R\$ 264,99	Menor valor: R\$ 996,10 Maior Valor: R\$ 10.438,75	R\$ 250,00

¹ Preço enviado pelo demandante, referente à compra do medicamento TRUXIMA® realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) na Base de Dados SIASG.

² Preços referentes à 1frasco com 10 mL cada (100 mg/10 mL).

³ Menor e maior valor segundo a tabela CMED publicada em 03/01/2023.

⁴ Menor valor referente a 1 frasco-ampola com 10 mL (100 mg/10mL) e maior valor referente à 1 frasco de solução injetável com 1400 mg X 11,7 mL (Restrito ao uso hospitalar).

⁵ Preço unitário de menor valor das compras realizadas nos últimos 18 meses, via Banco de Preços em Saúde (BPS) na Base de Dados SIASG.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do RTX para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para os casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (VAA), classificados como granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (MPA), ativa e grave, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa, para a seleção das evidências: qual é a eficácia e a segurança do uso de RTX para o tratamento de indução de remissão dos pacientes com VAA ativa e grave, com diagnóstico confirmado de GPA ou MPA? O detalhamento da pergunta é descrito no quadro 3.

Quadro 3. Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.

P	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico confirmado de VAA (GPA ou MPA) ativa e grave
I	Rituximabe
C	Ciclofosfamida
O	Desfecho primário: <u>Eficácia</u> - Remissão completa medido através da pontuação de <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> (BVAS), BVAS/WG (para GPA) ou BVAS v3 - Redução da dose (<i>reduced-dose</i>) de glicocorticoide em 6 meses Desfecho secundário: <u>Segurança</u> - Proporção de EAs - Proporção de EAs graves - Proporção de descontinuação do tratamento devido aos EAs
S	Revisões Sistemática com Metanálise Ensaios clínicos de comparação direta com ciclofosfamida

VAA: vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos; GPA: granulomatose com poliangeíte; MPA: poliangeíte microscópica; EAs: eventos adversos.

As buscas eletrônicas foram realizadas pelo demandante, em 05 de novembro de 2021, nas seguintes bases de dados: CENTRAL, Medline, LILACS e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). As estratégias de busca realizadas pelo demandante são mostradas no Anexo 2.

Com base na pergunta PICO estruturada pelo demandante, foram incluídos 6 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Destes registros incluídos, quatro eram ensaios clínicos randomizados com comparação direta com

ciclofosfamida: dois registros relativos a um estudo denominado RAVE-ITN (18,19) e dois registros relativos a um estudo denominado RITUXVAS (15,16). Além desses ensaios clínicos, também foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análise em rede (62,64), que realizaram análises de comparação indireta com a ciclofosfamida. Os achados reportados a seguir estão demonstrados nos ANEXOS 3 e 4. Os desfechos de interesse relatados pelo demandante foram expressos por proporção de remissão completa e redução de glicocorticoide em 6 meses, recidiva em 6, 12, 18 e 48 meses, tempo de remissão completa em 12 e 18 meses, remissão sustentada em 6, 12 e 18 meses, sobrevida livre de recidiva e eventos adversos. O tamanho do efeito das comparações entre RTX e ciclofosfamida foram expressos por valores de p e odds ratio (OR). As variáveis extraídas e síntese dos dados para esta revisão sistemática de literatura foram baseadas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos e Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement.

Os ensaios clínicos demonstraram não inferioridade de RTX em relação a ciclofosfamida, principalmente em pacientes em recidiva, para o desfecho de remissão completa (6, 12 e 18 meses), definido como pontuação igual a zero da escala Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG = 0) e descontinuação completa do uso de prednisona no 6º mês de acompanhamento. O estudo RAVE-INT avaliou a não-inferioridade entre RTX e ciclofosfamida oral (19), com diferença de 11% na proporção de pacientes atingindo o desfecho primário ($p < 0,001$), também identificou tendência de superioridade a favor de RTX (diferença absoluta, 11% [IC 95%: -3,2 a 24,3%; $p = 0,09$]). Os resultados dos ECR estão descritos em detalhes pelo NATS no capítulo "efeitos desejáveis da tecnologia".

Em relação aos achados demonstrados nas revisões sistemáticas com meta-análise em rede pelo demandante, observou-se resultados positivos e eficazes em pacientes em uso de RTX em comparação a ciclofosfamida (ANEXO 4). Assim como nos ensaios clínicos, a eficácia de RTX foi superior a ciclofosfamida principalmente em pacientes em recidiva, demonstrando resultados positivos e significantes para o desfecho de remissão sustentada em 6 e 12 meses. Para o desfecho de remissão sustentada sem uso de glicocorticoide em 6, 12 e 18 meses, o efeito de RTX foi não inferior ao de ciclofosfamida. Além disso, RTX foi posicionado como melhor terapia para atingir remissão e mais segura, com menor incidência de eventos adversos graves em comparação a ciclofosfamida.

6.2 Evidências apresentadas pelo NATS

O NATS descreveu, de forma mais detalhada, a pergunta estruturada realizada pelo demandante (quadro 4). A pergunta a ser respondida é se: qual é a efetividade e segurança do uso de RTX comparado a ciclofosfamida para o tratamento de indução de remissão de pacientes com VAA ativa e grave, com diagnóstico confirmado de GPA ou MPA e para os casos de recidiva da doença?

Quadro 4. Pergunta de pesquisa detalhado pelo NATS.

População	Pacientes com diagnóstico de vasculite associada ao ANCA (GPA e MPA) ativa e grave e pacientes que apresentaram recidiva da doença.
Intervenção	Rituximabe por infusão intravenosa
Comparador	Ciclofosfamida por infusão intravenosa ou via oral
Desfechos (outcomes)	Remissão completa e redução de glicocorticoide em 6 meses, remissão sustentada em 12 e 18 meses, recidiva em 6 meses, recidiva em 12 meses, recidiva em 18 meses, mortalidade, eventos adversos e eventos adversos graves

Novas estratégias e buscas foram realizadas pelo NATS. A estratégia de busca realizada pelo demandante não considerou a base de dados Embase. Realizamos novas buscas para verificar as melhores evidências disponíveis com os termos controlado e livre para aumentar a sensibilidade, sem perder a especificidade da pergunta. Utilizamos os filtros de estudos randomizados e revisões sistemáticas já validados em cada base de dados. A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança do medicamento RTX no tratamento das VAA foi realizada pelo NATS por meio da busca eletrônica nas bases de dados Embase, CENTRAL e PubMed a fim de identificar ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. As novas estratégias de busca encontram-se no quadro 5. Com o objetivo de identificar ensaios clínicos randomizados em andamento ou finalizados, mas que eventualmente não foram publicados, foi realizada a busca no ClinicalTrials.gov a partir dos termos “rituximabe”, “Vasculites associadas ao ANCA”. Nessa plataforma identificamos alguns ensaios clínicos, sendo um sobre o uso do medicamento para a prevenção da covid-19, três para o tratamento de pacientes hospitalizados e cinco para o tratamento de pacientes ambulatoriais.

6.3 Busca na literatura e seleção dos estudos realizada pelo NATS

Todas as buscas foram realizadas em 01 de outubro de 2022 e as estratégias de busca estão apresentadas no quadro 5. A triagem dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan (53) por dois investigadores independentes e as divergências foram resolvidas por consenso, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade.

Quadro 5. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Embase	(‘anca associated vasculitis’/exp OR ‘anca associated vasculitis’) AND (‘rituximab’/exp OR ‘rituximab’) AND (‘randomized controlled trial’/exp OR ‘randomized controlled trial’) #1. (‘anca’/exp OR anca) AND associated AND (‘vasculitis’/exp OR vasculitis)	153
Medline	(ANCA associated vasculitis) or (Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis) or (ANCA-associated vasculitis) or (Vasculitis, ANCA-associated) or (Pauci-Immune Vasculitis) or (Pauci Immune Vasculitis) or (Pauci-Immune Vasculitides) or (Vasculitides, Pauci-Immune) or (Vasculitis, Pauci-Immune) or (ANCA-associated vasculitides) or (ANCA-associated vasculitides) or (ANCA-associated vasculitide) or (Vasculitide, ANCA-Associated)	865

	or (Vasculitides, ANCA-Associated) AND (Rituximab) or (CD20 Antibody, Rituximab) or (Rituximab CD20 Antibody) or (Mabthera) or (IDEC-C2B8 Antibody) or (IDEC C2B8 Antibody) or (IDEC-C2B8) or (IDEC C2B8) or (GP2013) or (Rituxan) AND (Randomized Controlled Trials as Topic) or (Clinical Trials, Randomized) or (Trials, Randomized Clinical) or (Controlled Clinical Trials, Randomized) or (Randomized controlled trial) or (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) or ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	
Cochrane Library	Rituximab or CD20 Antibody or IDEC-C2B8 Antibody or GP2013 and ANCA associated vasculitis	268
Total de referências selecionadas (ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas)		7

Do total de 1286 registros identificados, 418 foram excluídos por serem duplicatas e 868 por não atenderem aos critérios de inclusão (Figura 1). Dois ensaios clínicos NCT00748644 (54) e NCT01697267 (17) de fase 3 foram excluídos por não avaliarem o desfecho de interesse. Um total de sete estudos foram incluídos, entre eles três ECRs e quatro revisões sistemáticas: o ECR NCT02807103 (55) que está em andamento e sem resultados parciais; o estudo RITUXVAS trial (15,16) com dois artigos publicados (Jones et al 2010 e Jones et al 2015) e o estudo RAVE-ITN trial (18,19) com dois artigos publicados (Stone et al 2010, Specks et al 2013), bem como as revisões sistemáticas Bellos et al 2022 (56); Springer et al 2021 (57); Silva-Férnandez et al 2014 (58) e Lee et al 2021 (59).

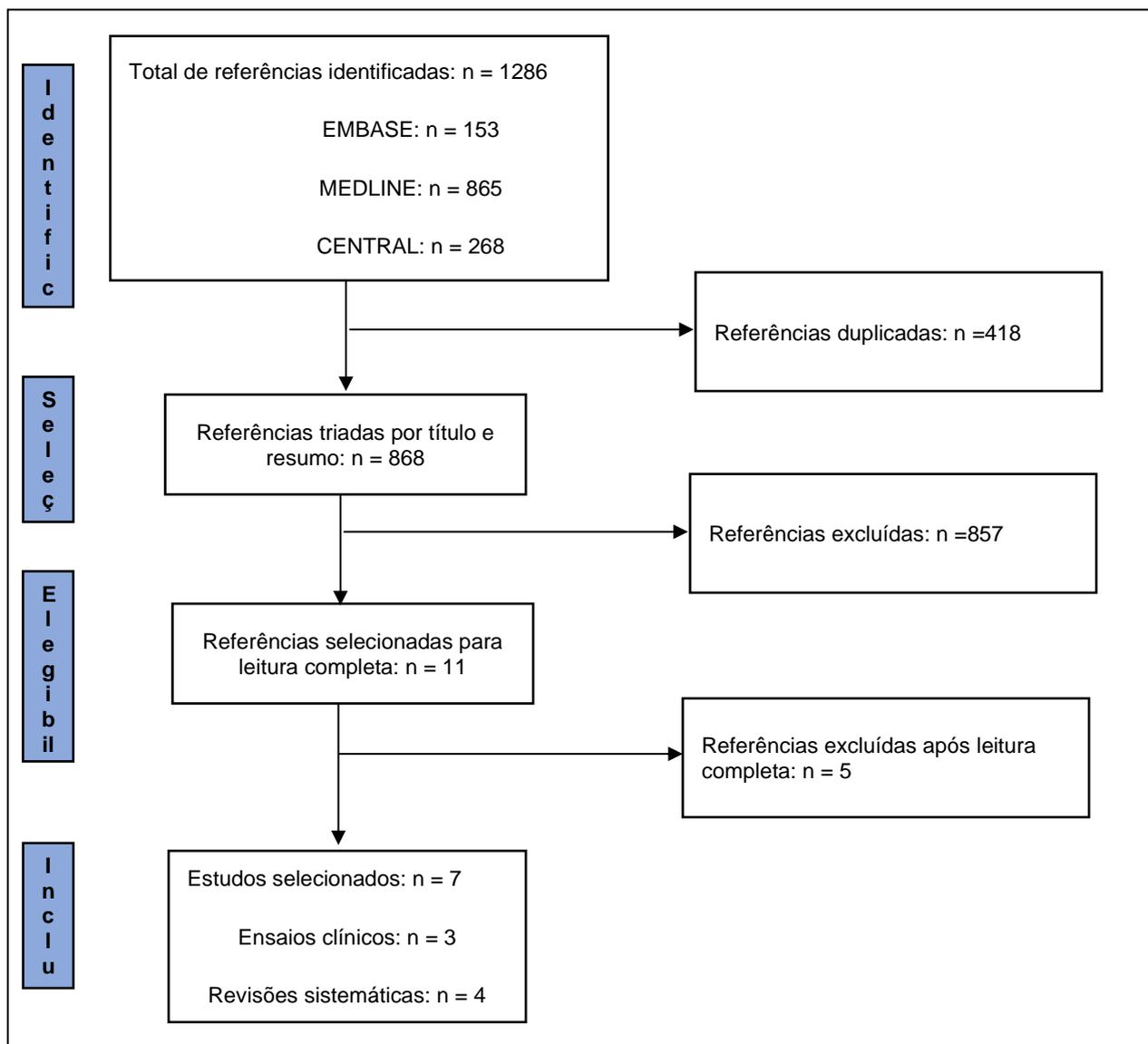


Figura 1. Fluxograma dos estudos realizado pelo NATS

O NATS incluiu 7 estudos com 9 artigos, em comparação ao demandante que incluiu 5 estudos com 6 artigos. Ressalta-se que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada para responder à pergunta de pesquisa deste relatório, sobre eficácia e segurança do RTX. O NATS considerou todos os 5 estudos do demandante e identificou mais 2 estudos: a revisão sistemática em rede Bello et al 2022 (56) publicada após a busca realizada em 2021 pelo demandante e a revisão sistemática Silva-Fernández et al 2014 (58).

O NATS identificou que o estudo RITUXVAS trial (15,16) apresentou seus resultados principais em dois artigos publicados, Jones et al 2010 (15) e Jones et al 2015 (16), e o estudo RAVE-ITN trial (18,19) também apresentou seus resultados em dois artigos Stone et al 2010 (19) e Specks et al 2013 (18). Diferentemente do NATS, o demandante não

considerou dois estudos com quatro artigos, mas sim cada artigo como sendo um estudo. Além disso, das quatro revisões sistemáticas identificadas pela busca do NATS, Bellos et al 2022(56); Springer et al 2021 (57); Silva-Férnandez et al 2014 (58) e Lee et al 2021 (59), o demandante localizou apenas duas delas Springer et al 2021 (57) e Lee et al 2021 (59).

6.3.1 Detalhamento dos estudos

Ressalta-se que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada; contudo, para fins de validação dos resultados, o NATS extraiu todos os desfechos a partir dos ensaios clínicos randomizados. A extração de dados foi realizada por dois revisores de forma independente, sendo um terceiro consultado em casos de discrepâncias.

A qualidade das evidências das duas revisões sistemáticas avaliadas pelo demandante está de acordo com as nossas avaliações: Springer et al 2021 (57) com alta qualidade e Lee et al 2021 (59) com baixa qualidade. As duas revisões sistemáticas não identificadas pelo demandante, Silva-Férnandez et al 2014 (58) apresentou muito baixa qualidade, além de não incluir um dos artigos do RITUXVAS trial (15,16), considerado em nossos critérios de inclusão; já a revisão sistemática Bellos et al 2022 (56) apresentou alta qualidade na avaliação AMSTAR 2. Apesar da revisão sistemática Silva-Férnandez et al 2014 (58) ter sido incluída, decidimos priorizar os achados das revisões sistemáticas mais recentes, que acrescentaram novos estudos.

As evidências clínicas apresentadas pelo NATS têm por base os dois ensaios clínicos randomizados, o estudo RITUXVAS trial e o estudo RAVE-ITN trial (18,19). As revisões sistemáticas incluídas que apresentam as comparações diretas têm seus resultados baseados nos estudos RITUXVAS trial (15,16) e no RAVE-ITN trial (18,19). Por esse motivo, iremos considerar e descrever os estudos RITUXVAS trial (15,16) e RAVE-ITN trial (18,19), caracterizados como a melhor evidencia científica disponível. Algumas considerações das revisões sistemáticas com comparações indiretas serão consideradas e discutidas ao longo dessa avaliação.

O estudo RAVE-ITN trial (18,19) comparou RTX IV 1x/semana por 4 semanas na dose de 350mg/m² versus ciclofosfamida oral 2 mg/kg/d seguido de azatioprina 2 mg/kg/d. Já o estudo RITUXVAS trial (15,16) utilizou nos dois braços do estudo, a ciclofosfamida, mas em regimes diferentes. No braço intervenção, além do uso do RTX 1x/semana por 4 semanas na dose de 350mg/m², foi utilizado a ciclofosfamida IV por 15mg/kg juntamente com a 1ª e 3ª infusões do RTX e sem o uso de azatioprina. No grupo controle foi usado a ciclofosfamida IV por 3 a 6 meses seguido da azatioprina. Por esse motivo, não é possível realizar as meta-análises entre esses dois estudos. As características e os resultados dos estudos RITUXVAS trial e RAVE-ITN trial (18,19) estão descritos nos quadros 6 e 7.

A revisão sistemática Springer et al 2021 (57) incluiu o estudo RAVE-ITN trial (18,19) e excluiu o estudo RITUXVAS trial (15,16) de suas análises, devido ao fato desse estudo utilizar tanto no braço intervenção quanto no braço controle a ciclofosfamida e em regimes diferentes.

A meta-análise em rede Bellos et al 2022 (56) é uma meta-análise indireta que avaliou o risco de recaída entre pacientes com VAA que haviam alcançado anteriormente a remissão, recebendo o tratamento padrão, que consiste em

glicocorticoides de alta dose com ciclofosfamida ou RTX. Foram incluídos 7 ECRs com 752 pacientes, não há comparações diretas entre RTX e ciclofosfamida, no entanto essa meta-análise em rede avaliou o desfecho sobrevida livre de recaída e concluiu que para os pacientes tratados com RTX a sobrevida livre de recaída foi significativamente mais longa comparada com pacientes tratados com micofenolato de mofeto, ou azatioprina ou metotrexato como terapia de manutenção. Quanto ao desfecho risco de recaída, os pacientes que usaram RTX tiveram significativamente menor taxa de risco comparado aos pacientes tratados com azatioprina ou micofenolato de mofetil. Da mesma forma, para o risco de sofrer uma recaída grave, foi menor significativamente entre os pacientes tratados com RTX comparado a outras opções terapêuticas. No entanto, a taxa de eventos adversos graves, que incluiu infecções e neoplasias malignas, foi semelhante em todas as opções de tratamento.

A meta-análise em rede Lee et al 2021 (59); é uma meta-análise de rede bayesiana que incorporou dados diretos e indiretos de 6 ECR com 541 pacientes. Esse estudo verificou que o RTX apresentou uma tendência para uma maior chance de remissão em 6 meses quando comparado a ciclofosfamida $OR=1,41$; $95\%IC [0,84 \text{ a } 2,40]$; mas a ciclofosfamida apresentou menor tendência de recidiva em 18 e 48 meses comparada a RTX ($OR=0,81$; $95\%IC [0,42 \text{ a } 1,50]$), com baixa qualidade.

Quadro 6. Características dos ensaios clínicos incluídos

Estudos Autor/Ano	Delimitação/Local	Característica dos Participantes	Descrição tecnologia/comparador	Dosagem/Frequência/Duração
RAVE-ITN Stone et al 2010 (19) Specks et al 2013 (18)	ECR, duplo-cego, controlado técnica “double dummy”, não inferioridade e multicêntrico (EUA) A randomização foi balanceada, os grupos RTX e ciclofosfamida foram equilibrados de acordo com: doença recém diagnosticada, atividade da doença, envolvimento de órgãos, terapia pré-inscrição, exposição passada à ciclofosfamida e glicocorticoides totais administrados no intervalo de 14 dias antes da autorização informada ser obtido até a primeira infusão investigativa	MPA= 75% GPA= 24% Diagnóstico recente= 50% em cada grupo BVAS/WG no início do estudo: Grupo RTX M=8,5; DP=± 3,2; Grupo ciclofosfamida M=8,2; DP=± 3,2	TECNOLOGIA: N=99 Grupo RTX IV RTX IV + placebo-ciclofosfamida diária COMPARADOR: N=98 Grupo ciclofosfamida oral ciclofosfamida oral + infusões de placebo-rituximabe Período de indução da remissão foi de 6 meses Acompanhamento 12 e 18 meses Ambos os grupos receberam o mesmo regime de glicocorticoides	RTX IV 1x/semana por 4 semanas na dose de 350mg/m ² ciclofosfamida oral 2 mg/kg/d e ajustado para insuficiência. No grupo ciclofosfamida oral , os pacientes que tiveram remissão entre 3 e 6 meses, foi retirada a ciclofosfamida, utilizando o AZT 2 mg/kg/d para a manutenção. No grupo RTX , com a remissão no mesmo período (entre 3 e 6 meses), foi trocado o placebo ciclofosfamida pelo placebo AZT Glicocorticoides: 1 a 3 pulsos de metilprednisolona (1000 mg cada), seguidos de prednisona em uma dose de 1 mg/kg/d. A dose foi reduzida de modo que, em 5 meses, todos os pacientes que tiveram uma remissão sem surtos de doença tivessem descontinuado os glicocorticoides
RITUXVAS Jones et al 2010 (15) Jones et al 2015 (16)	ECR aberto, paralelo, multicêntrico (Europa e Austrália) A randomização foi balanceada de acordo com a idade, diagnóstico e a função renal basal dos pacientes, com uma proporção de 3:1 para atribuição aleatória. Essa diferença foi utilizada a fim de identificar a segurança do RTX	Pacientes com VAA grave recentemente diagnosticada, com envolvimento renal, com mediana de idade de 68 anos, 52% de homens, mediana de BVAS =19.	TECNOLOGIA: N=33 RTX IV + ciclofosfamida IV COMPARADOR: N=11 ciclofosfamida IV Ambos os grupos receberam metilprednisolona intravenosa (1 dose de 1g) e o mesmo regime de glicocorticoides orais com 1mg/kg/d; com redução para 5 mg/d no final de 6 meses.	Grupo RTX IV + ciclofosfamida IV: RTX IV 1x/semana por 4 semanas na dose de 350mg/m ² ciclofosfamida IV por 15mg/kg juntamente com a 1ª e 3ª infusões do RTX e sem o uso de AZT. Grupo ciclofosfamida IV: ciclofosfamida IV 1 dose a cada 15 dias até completar 3 doses, seguido de 1 dose a cada 3 semanas até que a remissão estável fosse alcançada (mínimo 6, máximo 10 doses) por 3 a 6 meses. Após a retirada da ciclofosfamida, foi utilizado o AZT 2mg/kg/d para a manutenção de remissão

ECR: ensaio clínico randomizado; MPA: poliangeíte microscópica; GPA: granulomatose com poliangeíte RTX: Rituximabe; AZA: Azatioprina; M: média; ±: desvio padrão, BVAS/WG: Birmingham Vasculitis Activity Score for GPA; IV: intravenoso.

Quadro 7. Resultados dos ensaios clínicos incluídos reescritos pelo NATS

Autor, ano	Delimitação do estudo e população (N)	Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Medida do desfecho	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Stone et al., 2010 (19)	RAVE -ITN: Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo simulado, de não inferioridade N = 197 Grupo RTX = 99 Grupo ciclofosfamida = 98	RTX vs. ciclofosfamida	Remissão completa* e redução de prednisona em 6 meses	Proporção (%)	RTX = 64 ciclofosfamida = 53	95% IC = -3.2, 24.3 p = 0,09 para superioridade p < 0,001 para não-inferioridade	RTX é não-inferior a ciclofosfamida. Em análise de superioridade, apesar de não ter sido estatisticamente significativa, houve tendência favorável à RTX.
			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Remissão completa* e redução de prednisona em 6 meses	Proporção (%)	RTX = 67 ciclofosfamida = 42	p = 0,01	Favorece RTX
			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Recidiva grave em 6 meses	Número de eventos	RTX = 1 ciclofosfamida = 9	Taxa por participante-mês: RTX = 0,004 ciclofosfamida = 0,034 p = 0,02	Favorece RTX
			EAs	Número de eventos	RTX = 1035 ciclofosfamida = 1016	NR	Não reportado análise estatística
			EAs grau 3 ou EAs graves	Número de eventos	RTX = 79 ciclofosfamida = 78	NR	Não reportado análise estatística
Specks et al., 2013 (18)	RAVE -ITN: Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo simulado, de não inferioridade N = 197 Grupo RTX = 99 Grupo Ciclofosfamida = 98	RTX vs. ciclofosfamida	Remissão completa* e redução de prednisona em 12 meses	Proporção (%)	RTX = 47 ciclofosfamida = 39	Diferença= 9% (95% IC: -5, 22) p = 0,22	Sem diferenças estatisticamente significantes
			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Remissão completa* e redução de prednisona em 12 meses	Proporção (%)	RTX = 49 ciclofosfamida = 24	Diferença= 25% (95% IC: 7, 43) p = 0,009	Favorece RTX

			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Recidiva grave em 12 meses	Número de eventos	RTX = 7 ciclofosfamida = 15	Taxa por participante-mês: RTX = 0,014 ciclofosfamida = 0,033 p = 0,03	Favorece RTX
			Remissão completa* e redução de prednisona em 18 meses	Proporção (%)	RTX = 39 ciclofosfamida = 33	Diferença = 7% (95% IC: -7, 20) p = 0,32	Sem diferenças estatisticamente significantes
			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Remissão completa* e redução de prednisona em 18 meses	Proporção (%)	RTX = 37 ciclofosfamida = 20	Diferença = 17% (95% IC: 0, 34) p = 0,06	Tendência a favorecer RTX
			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Recidiva grave em 18 meses	Número de eventos	RTX = 13 ciclofosfamida = 17	Taxa por participante-mês: RTX = 0,018 ciclofosfamida = 0,027 p = 0,19	Sem diferenças estatisticamente significantes
			Tempo de remissão completa** em 18 meses	Média, SD (dias)	RTX = 183 (43.3) ciclofosfamida = 204 (65.7)	p = 0,09	Sem diferenças estatisticamente significantes
			Eas	Taxa (eventos per participante-mês)	RTX = 0,54 ciclofosfamida = 0,56	p = 0,38	Sem diferenças estatisticamente significantes
			Eas graves	Taxa (eventos per participante-mês)	RTX = 0,03 ciclofosfamida = 0,03	p = 0,43	Sem diferenças estatisticamente significantes
Jones et al., 2010 e 2015 (15,16)	RITUXVAS: Ensaio clínico aberto, de dois grupos, de desenho paralelo, randomizado N = 44 Grupo Rituximabe = 33 Grupo Controle = 11	RTX vs. ciclofosfamida	Tempo de remissão completa* em 12 meses	Mediana, IQR (dias)	RTX = 90 (79 - 112) ciclofosfamida = 94 (91 - 100)	p = 0,87	Sem diferenças estatisticamente significantes
			SLR e DREF	Incidência cumulativa	RTX = 58 ciclofosfamida = 73	p = 0,37	Sem diferenças estatisticamente significantes
			Eas graves	Proporção (%)	RTX = 42 ciclofosfamida = 36	NR	Não reportado análise estatística

RTX: rituximabe; IC: intervalo de confiança; EAs: eventos adversos; IQR: interquartile range; SLR: sobrevida livre de recidiva; DREF: doença renal em estágio final, SD: desvio padrão.

*Remissão completa: BVAS/WG = 0 e dose de prednisona = 0 mg/dia.

**Tempo de remissão completa: primeiro registro de BVAS = 0.

6.4 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os estudos RAVE-INT (18,19) e RITUXVAS (15,16) de comparação direta contribuíram de forma direta para as conclusões das evidências nessa avaliação crítica. Foram incluídos pacientes com diagnóstico recente e pacientes recidivantes com diagnóstico de VAA, especificamente com GPA e MPA.

Tanto o estudo RAVE-INT (18,19) quanto o RITUXVAS (15,16) compararam o RTX IV versus ciclofosfamida (oral ou IV). O RTX por IV foi avaliado sem associação da ciclofosfamida oral (no estudo RAVE-INT) e com associação da ciclofosfamida IV (no estudo RITUXVAS). Os grupos de comparação, de ambos os estudos, utilizaram a azatioprina para a manutenção, após o término da indução por ciclofosfamida.

No estudo RAVE-INT verificou-se que o uso do RTX versus ciclofosfamida oral foi de não inferioridade, com remissão completa e redução de prednisona em 6 meses para 64% dos pacientes do grupo RTX comparado a 53% dos pacientes do grupo ciclofosfamida oral seguido de azatioprina. O uso do RTX em pacientes recidivantes foi mais eficaz (67%) comparado a ciclofosfamida oral (42%) com $p = 0,01$, em 6 meses. Da mesma forma, houve diferenças a favor do RTX (49%) versus ciclofosfamida oral (24%) em 12 meses para os pacientes com doença recidivante no início ($p = 0,009$). No entanto, aos 18 meses essa diferença não foi mantida com 37% no grupo RTX versus 20% no grupo ciclofosfamida oral ($p = 0,06$). O número de eventos de recidiva grave foi maior nos pacientes que utilizaram ciclofosfamida oral, comparada ao RTX IV aos 6 e 12 meses. Essa diferença não foi mantida aos 18 meses. No entanto, há uma tendência aos 18 meses a favor do uso do RTX em pacientes com recidiva da doença e que apresentaram remissão completa da doença e redução do uso de prednisona em 18 meses (quadro 7). Esse estudo RAVE-INT aplicou o questionário SF-36 para avaliação da qualidade de vida e verificou que em ambos os grupos, não houve diferenças para esse desfecho.

No estudo RITUXVAS (15,16), em que a ciclofosfamida IV foi utilizada nos dois braços, não houve diferenças significativas para o desfecho morte entre o braço RTX com 6/33 (18%) versus ciclofosfamida IV com 3/11 (27%) com $p = 0,66$. A idade média de morte foi de 76 anos para ambos os grupos. Da mesma forma, não houve diferenças para o desfecho taxa de sobrevida cumulativa aos 24 meses com 82% no braço RTX e 73% no braço ciclofosfamida IV com $p = 0,56$. Para o desfecho doença renal em estágio final, também não houve diferenças entre os grupos RTX 2/33 versus 0/11 no braço ciclofosfamida IV com $p = 1,00$. A taxa de sobrevida renal aos 24 meses foi de 93% no grupo RTX versus 100% no ciclofosfamida IV com $p = 0,39$.

Para eventos adversos graves, no estudo RITUXVAS (15,16), que inclui morte, doença renal terminal e recaída em 24 meses, não houve diferenças com $p=1,00$ entre o RTX com 14/33 (42%) versus ciclofosfamida IV com 4/11 (36%). O tempo mediano desde a entrada no estudo até o primeiro evento foi de 246 dias (0 a 648 dias) no braço RTX versus 363 dias (8 a 610 dias) no grupo ciclofosfamida IV. Não houve diferenças para o desfecho incidência cumulativa da doença renal em estágio final e taxa da sobrevida livre de recaída aos 24 meses entre o braço RTX com 58% versus 73% no braço ciclofosfamida IV com $p = 0,37$.

A análise dos estudos incluídos nesta avaliação demonstra que o RTX é uma alternativa em comparação à ciclofosfamida para indivíduos cuja terapia com ciclofosfamida falhou na indução da remissão de GPA e MPA. O subgrupo de pacientes com recidiva da doença é o subgrupo de pacientes que mais se beneficiou com o uso do RTX. Esse benefício foi evidenciado durante os 6 meses, com a remissão completa e diminuição do uso da prednisona aos 6 meses. Além desse benefício aos 6 meses; houve uma redução significativa de recidivas graves nos períodos de 6 e 12 meses com o uso do RTX; mas não os 18 meses. No entanto, a toxicidade da ciclofosfamida a longo prazo é muito discutida em termos de preservação da fertilidade e aumento do risco de malignidade em populações idosas. O RTX pode fornecer benefícios sobre o regime de ciclofosfamida quanto à eficácia e segurança. Os resultados sugerem que RTX associado ao uso de glicocorticoides fornecem resultados semelhantes à ciclofosfamida associada aos glicocorticoides para indução da remissão em pacientes com VAA e manifestações agudas e graves da doença.

6.5 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Com base na análise por intenção de tratar, no estudo de não inferioridade RTX versus ciclofosfamida oral, não houve diferenças significativas entre os grupos em relação às taxas de eventos adversos totais, eventos graves ou não relacionado à doença. Em 18 meses, ocorreram quatro mortes, duas em cada grupo.

De maneira geral, esses são os efeitos observados em nossas análises: hematotoxicidade, infecção neutropênica, infecção do trato urinário, distúrbio dos sentidos e pirexia. Foram relatados sinais e sintomas indicativos de uma reação relacionada à infusão em mais de 50% dos pacientes em estudos clínicos com RTX IV e eles foram predominantemente observados durante a primeira infusão, normalmente dentro da primeira à segunda hora. Esses sintomas consistem principalmente em febre, calafrios e tremores. Outros sintomas incluem rubor, angioedema, broncoespasmo, vômito, náusea, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação na garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispepsia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. Ocorreram reações graves relacionadas à infusão (como broncoespasmo e hipotensão) em até 12% dos casos.

Em alguns casos foram relatadas reações adicionais de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível. Foram relatadas, com frequência menor ou desconhecida, exacerbações de condições cardíacas preexistentes, como angina pectoris ou insuficiência cardíaca congestiva ou distúrbios cardíacos graves (insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, fibrilação atrial), edema pulmonar, falência múltipla de órgãos, síndrome de lise tumoral, síndrome de liberação de citocinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória. A incidência de sintomas relacionados à infusão reduziu substancialmente nas infusões intravenosas subsequentes e foi de < 1% dos pacientes no oitavo ciclofosfamida de tratamento com RTX.

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foi visto que a associação da ciclofosfamida IV no braço RTX não apresentou vantagens. Nesse estudo, o desfecho evento adverso grave que incluiu morte, recaídas e doença renal em estágio final em 24 meses não apresentou diferenças quanto à segurança para comparação RTX IV + ciclofosfamida IV versus ciclofosfamida IV e posterior AZT. Essa análise indica uma direção a favor do uso do RTX.

Para a comparação direta, sem associação da ciclofosfamida no braço RTX, os efeitos são semelhantes. Em pacientes que iniciaram o tratamento com doença recidivante o uso do RTX IV versus ciclofosfamida oral padrão e posterior AZT, foi favorável ao RTX IV para o desfecho remissão completa e redução de glicocorticoides aos 6 meses e 12 meses.

De maneira geral, o uso de RTX associado à terapia padrão não impactou de modo significativo a remissão da doença (melhora clínica), recidiva (piora clínica) e qualidade de vida, quando comparado a terapia com ciclofosfamida. A comparação dos grupos para esses desfechos não mostrou diferenças clínicas e estatísticas a longo prazo. Os efeitos do tratamento foram consistentes em todas as medidas de eficácia clínica, mas sem superioridade com relação ao controle.

No entanto, em pacientes refratários a ciclofosfamida, com recidiva da doença o RTX apresentou melhores resultados de maneira significativa, aos 6 meses, com a remissão completa da doença e redução de prednisona; e também com a redução de recidivas graves, tanto aos 6 meses quanto aos 12 meses. No entanto, aos 18 meses o efeito não se manteve, e não houve diferenças significativas entre os grupos. Em relação aos efeitos adversos, não houve diferenças significativas quanto ao uso do RTX comparado à ciclofosfamida. Dessa forma, o RTX pode ser uma terapia efetiva para a terapia de indução e manutenção em pacientes com GPA e MPA refratários a ciclofosfamida.

6.7 Risco de viés

Reavaliamos o risco de viés nos estudos RITUXVAS (15,16) descritos em Jones et al 2010 (15) e Jones et al 2015 (16) e no estudo RAVE-ITN (18,19) descrito em Stone et al 2010 (19) e Specks et al 2013 (18). Cada estudo, gerou 2 artigos e o demandante considerou 4 estudos, ao invés de 2 estudos. A avaliação de risco de viés foi feita com a ferramenta RoB1 e a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE.

O estudo RITUXVAS (15,16) foi considerado como alto risco de viés de performance por serem baseados em um estudo aberto, no qual não houve cegamento dos participantes e tampouco dos avaliadores. O estudo RAVE-ITN (18,19) foi considerado como risco incerto por apresentar falhas no relato metodológico nos domínios relacionados ao processo de aleatorização e ocultação de alocação. A figura 2 apresenta o risco de viés de cada estudo e a figura 3 apresenta a proporção de julgamentos de risco de viés, para cada domínio e geral, dentre os 2 estudos avaliados.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
RAVE-ITN 2010	?	?	+	+	+	+	+
RITUXVAS 2010	+	+	-	+	+	+	+

Figura 2. Avaliação do risco de viés segundo a ferramenta RoB-1 da Cochrane.

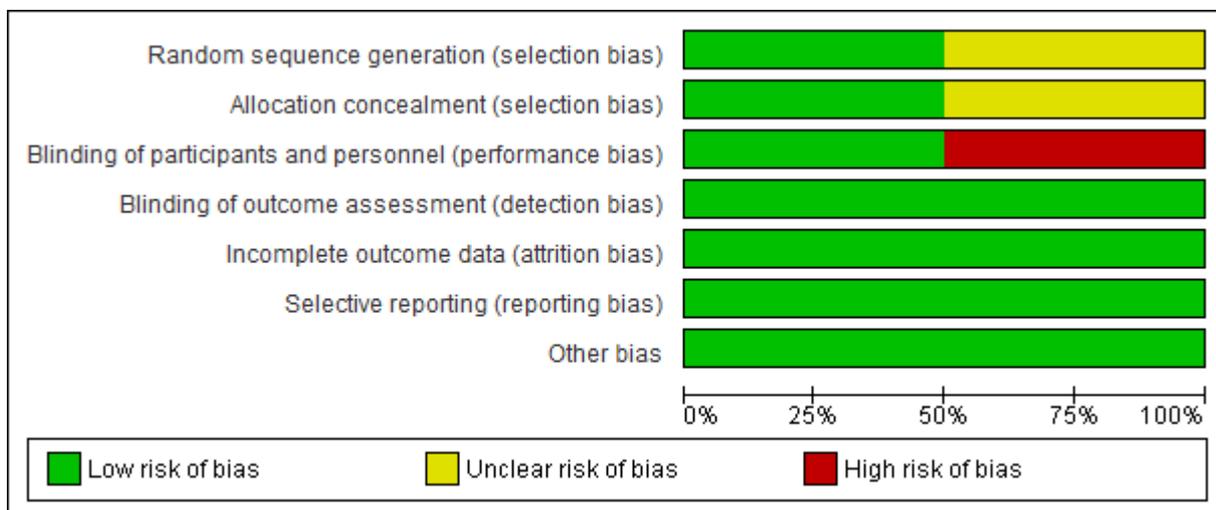


Figura 3. Proporção do risco de viés entre os estudos avaliados.

No entanto, a confiança quanto à eficácia e segurança do RTX foi classificada como baixa, de acordo com a ferramenta GRADE. Isso se deveu à imprecisão nos resultados de eficácia dos estudos RITUXVAS (15,16) e RAVE-INT (18,19). Ocorreu também penalização pelo risco elevado de viés nos estudos incluídos (15,19). A avaliação GRADE do demandante foi considerada adequada pelo NATS (quadro 8).

6.8 Qualidade da evidência (GRADE)

Quadro 8. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE

População: pacientes adultos (≥18 anos) com diagnóstico confirmado de VAA (GPA ou MPA) ativa e grave Intervenção: Rituximabe Comparação: Ciclofosfamida Delineamento: ensaios clínicos randomizados					
Desfechos	Nº de participantes (Nº de estudos)	Estudos incluídos	Efeito	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
Remissão completa	241 (2)	Stone, 2010 e Specks, 2013 (RAVE) Jones, 2010/2015 (RITUXVAS)	<ul style="list-style-type: none"> No estudo RAVE, o tempo de remissão completa (12 meses) não foi diferente entre grupos no estudo de Jones No estudo RITUXVAS, a proporção de pacientes em remissão completa tendeu a favorecer Rituximabe, sem significância estatística. No entanto, Rituximabe foi estatisticamente não-inferior a Ciclofosfamida. 	 BAIXA ^{a,b,c,d,e}	A evidência não sugere superioridade clara de Rituximabe em comparação a Ciclofosfamida, com tendência a significância estatística em um estudo, e ausência de diferença em outro estudo. A evidência, considerada de baixa qualidade, sugere que Rituximabe pode ser não-inferior a Ciclofosfamida.
Proporção de EAs (qualquer gravidade)			Taxa de eventos adversos, de qualquer gravidade, foram idênticas entre grupos em todos os estudos.	 MODERADA ^{a,b,d,e}	A evidência não sugere diferença clara entre Rituximabe em comparação a Ciclofosfamida. Rituximabe é provavelmente comparável a Ciclofosfamida em termos de segurança.

Abreviações: VAA: vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos; GPA: granulomatose com poliangeíte; MPA: poliangeíte microscópica; EAs: eventos adversos.

Abordagem GRADE para avaliar a qualidade da evidência

^a Graduado para baixo em 1 nível por risco de viés, uma vez que o principal estudo sugerindo resultados favoráveis (estudo RAVE) apresenta alguma preocupação em relação ao risco de viés em sua publicação original (Stone 2010), e alto risco de viés em sua publicação de análise a longo prazo (Specks 2013)

^b Heterogeneidade não foi um problema pois os resultados dos estudos são consistentes entre si: os estudos não sugerem relação de superioridade clara entre os tratamentos

^c Imprecisão foi um problema pelo pequeno número de pacientes analisados (241 participantes), evidenciado por amplos intervalos de confiança nos resultados principais, que não são capazes de estatisticamente excluir ou confirmar efeitos modestos, mas potencialmente clinicamente relevantes

^d Evidência indireta não foi considerado um problema, visto que os estudos utilizam as escalas de interesse para determinar eficácia terapêutica

^e Viés de publicação não foi considerado um problema, visto que não há evidência de viés de publicação e a busca pela literatura foi completa

A avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas e meta-análises foi realizada pelo instrumento AMSTAR 2 que avaliou 16 itens em cada revisão sistemática encontrada (56-59). A qualidade dessas revisões avaliadas variou de muito baixa a alta conforme o quadro 9.

Quadro 9. AMSTAR 2 – Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas e meta-análise

Questões	Silva-Fernandez et al, 2014	Bellos et al., 2022	Lee et al., 2021	Springer et al., 2021
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	Não	Não	Não	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	Sim	Sim	Sim	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Sim	Sim	Não	Sim
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Não	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não	Não	Não	Sim
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim Parcial	Sim
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Não	Sim	Sim Parcial	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não	Sim	Sim	Sim
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	Não	Sim	Sim	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não	Sim	Não	Sim
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Não	Sim	Não	Sim

14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não	Sim	Sim	Sim
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não	Sim	Não	Sim
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
Qualidade da Evidência da Revisão	Muito Baixa	Alta	Baixa	Alta

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade baseada em uma população de pacientes adultos a partir de 18 anos com VAA ativa e grave com diagnóstico confirmado de GPA e MPA refratários a terapia com ciclofosfamida.

O Quadro 10 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação realizada pelo NATS com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de Estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas Comparadas (Tecnologia/ Intervenção Comparador)	Rituximabe 375mg/m ² Infusão intravenosa, 1x/semana por 4 semanas versus Ciclofosfamida oral 3 mg/kg/dia com ajuste da dose de acordo com a contagem de linfócitos (em torno de 1.000 células/mm ³) com retirada prevista em um ano após a remissão da doença	Adequado

População	Pacientes adultos (>18 anos) com VAA ativa e grave com diagnóstico confirmado de granulomatose poliangeíte (GPA) e poliangeíte microscópica (MPA), que falharam a primeira terapia com ciclofosfamida.	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	QALYs	Adequado
Horizonte temporal	1 ano	Adequado
Taxa de desconto	Não há. Horizonte anual	Adequado
Perspectiva da Análise	SUS	Adequado
Medidas da efetividade	QALYs em pacientes com remissão completa e redução de prednisona em 6 meses	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos que inclui custos dos medicamentos, monitoramento e manejo dos eventos adversos.	Adequado. A fonte utilizada para levantamento dos custos de aquisição dos medicamentos, foi o Banco de Preços em Saúde (BPS).
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de Modelagem	Árvore de decisão	Adequado
Pressuposto do Modelo	Horizonte temporal de 1 ano, perspectiva do SUS. Foram avaliados pacientes com recidiva da doença no início do estudo (pacientes refratários a terapia com ciclofosfamida) que apresentaram remissão completa e redução de prednisona em 6 meses. A utilidade foi calculada baseada na conversão dos dados SF-36 em EQ-5D. Os dados foram obtidos do estudo RAVE-INT (18,19).	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi realizada análises de sensibilidade determinística e probabilística com os parâmetros de utilidade de remissão e de eventos adversos.	Adequado

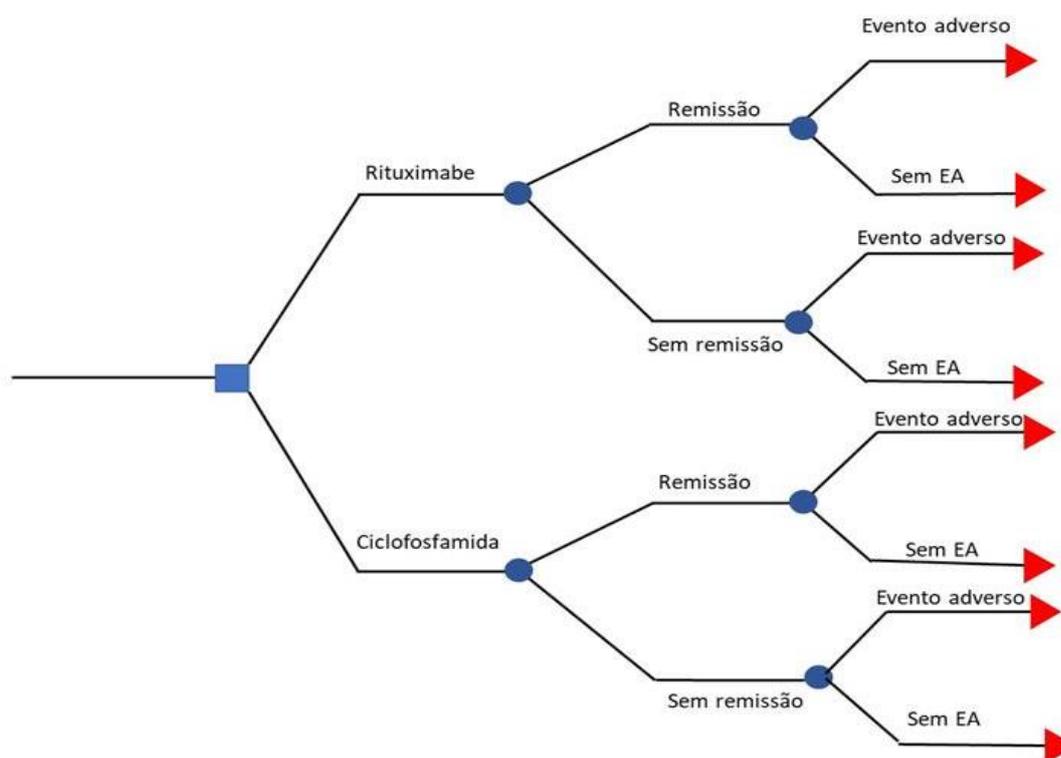


Figura 4. Estrutura do modelo econômico para o tratamento do GPA E MPA

Fonte: Relatório do demandante

O demandante elaborou o modelo econômico a partir da árvore de decisão a fim de estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), mais especificamente, a custo-utilidade incremental por meio do uso RTX IV comparado a ciclofosfamida oral para o tratamento da VAA ativa e grave (GPA e MPA) em pacientes refratários a terapia com ciclofosfamida. O cenário proposto incluiu o uso do RTX IV associado a metilprednisolona e prednisona e o cenário base incluiu o uso da ciclofosfamida oral associado a prednisona e posterior uso da azatioprina para a manutenção do tratamento. Todos os pacientes apresentavam diagnóstico de VAA (GPA e MPA) ativo e grave e eram refratários a terapia com ciclofosfamida. O horizonte temporal utilizado foi de 1 ano relativo ao período de indução da remissão na perspectiva do SUS (figura 4).

O demandante considerou custos médicos diretos que compreende os custos dos medicamentos, monitoramento e manejo dos eventos adversos. Os custos dos medicamentos foram obtidos por meio do SIASG/BPS a partir do cálculo da média ponderada, exceto para a tecnologia RTX, em que o demandante utilizou o menor preço adquirido.

A dose recomendada do RTX por paciente, dependerá da altura e peso, para o cálculo da superfície corporal. As estimativas de custo calculadas pelo demandante estão adequadas e foram realizadas com base no cálculo da população brasileira que receberá a tecnologia, que são os adultos acima de 18 anos. A dose recomendada de uso do RTX é de 375mg/m² por infusão intravenosa realizada 1x/semana, durante 4 semanas, totalizando 4 doses ao longo de 1 ano para a indução da remissão nos indivíduos refratários a ciclofosfamida. O frasco de RTX contém 100 mg por apresentação a um

custo anual de R\$7.419,72. O preço unitário utilizado nesta análise é referente à compra do medicamento TRUXIMA®, realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) em 2022. O protocolo do tratamento com RTX inclui o uso associado da metilprednisolona e prednisona, totalizando um custo anual de R\$7.650,34 para o tratamento com RTX.

O cálculo do tratamento padrão com ciclofosfamida oral foi realizado a partir da dose de 50 mg por apresentação. A dose recomendada de ciclofosfamida oral é 3mg/kg, perfazendo um custo anual de R\$1.275,86. Da mesma forma, a ciclofosfamida também é associada ao uso de prednisona, perfazendo um total de R\$1.448,66 por ano. A azatioprina é utilizada posteriormente a retirada da ciclofosfamida para manutenção do tratamento, e tem um custo adicional anual de R\$456,30. Os custos do monitoramento e do manejo dos eventos adversos foram obtidos por meio do SIGTAP/Datasus. Esses custos incluíram os principais eventos adversos ocorridos durante os tratamentos referência e proposto. O evento adverso mais comum em ambos os tratamentos foi a anemia, com 1 ocorrência/paciente a um custo de R\$ 413,41 por evento. No entanto, a leucopenia, trombose venosa profunda, dispneia e pneumonia foram um pouco mais comuns com o uso ciclofosfamida seguida da azatioprina. Os custos e as probabilidades dos eventos estão descritos nos anexos 5 e 6. Além do custeio dos eventos adversos, foram considerados os custos de hemograma completo, consulta em atenção médica especializada e testes de internação para tratamento de doenças de sangue.

Os parâmetros de probabilidades utilizados no modelo foram obtidos por meio do estudo clínico RAVE-INT (18,19), caracterizado por ser um estudo randomizado e duplo-cego. Os dados de indução de remissão foram obtidos por meio das probabilidades de remissão em pacientes que já eram recidivantes da doença desde o início do estudo. Os pacientes que foram tratados com RTX apresentaram maior probabilidade de remissão (67%) comparados aos pacientes do grupo controle que utilizaram o tratamento com a ciclofosfamida e posterior azatioprina (42%). O número de eventos adversos graves grau 3 e 4 entre os pacientes que utilizaram o RTX e os pacientes que utilizaram o tratamento ciclofosfamida foi de 79 eventos versus 78 eventos, respectivamente. Devido à ausência de dados brasileiros de utilidade para remissão e não remissão da doença, esse dado também foi obtido pelo estudo clínico RAVE-INT, com a transformação do SF-36 em EQ-5D (15). Os dados de utilidade dos estados de saúde são os mesmos para os diferentes tratamentos com 0,84 para remissão e 0,75 para não remissão. Da mesma forma, para os eventos adversos com 0,70 para leucopenia; 0,69 para trombose venosa profunda chegando a 0,21 para pneumonia. As probabilidades dessas ocorrências dos eventos adversos considerada nos modelos foram sempre maiores no grupo que utilizou a ciclofosfamida comparado ao que utilizou o RTX (anexos 6).

7.1.2 Resultados da avaliação econômica - demandante

Considerando os parâmetros sumarizados acima, houve um ganho de 0,25 QALY com o uso da nova tecnologia RTX comparado a ciclofosfamida oral. O custo incremental para o uso do RTX foi de R\$ 1.254,91 o que corresponde a uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 5.085,49/QALY. Os resultados da análise do demandante estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Custo incremental e razão de custo-utilidade incremental -RCUI

	Custos	QALYs	Custo incremental	Efetividade incremental	RCUI
CFA+AZA	R\$ 3.086,19	5,04			
Rituximabe	R\$ 4.341,11	5,29	R\$ 1.254,91	0,25	R\$ 5.085,49

O demandante realizou análises de sensibilidade a fim de avaliar as possíveis variações do modelo com a identificação das variáveis de maior influência no resultado da análise de custo-utilidade. Foram realizadas as análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas. Para a análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo. De acordo com a análise de sensibilidade determinística, no formato gráfico de tornado, os parâmetros mais sensíveis e que geraram maior influência no modelo foram a utilidade da remissão e a probabilidade de leucopenia por ciclofosfamida (Figura 5). Da mesma forma, os mesmos parâmetros da análise determinística foram utilizados para a análise de probabilidade e o demandante identificou que o RTX se manteve custo-efetivo considerando um limiar hipotético de R\$ 20.000,00 em toda a simulação. A curva de aceitabilidade mostrou que o RTX passa a ser custo-efetivo a partir de um limiar de R\$ 5.000,00. (Figuras 6 e 7)

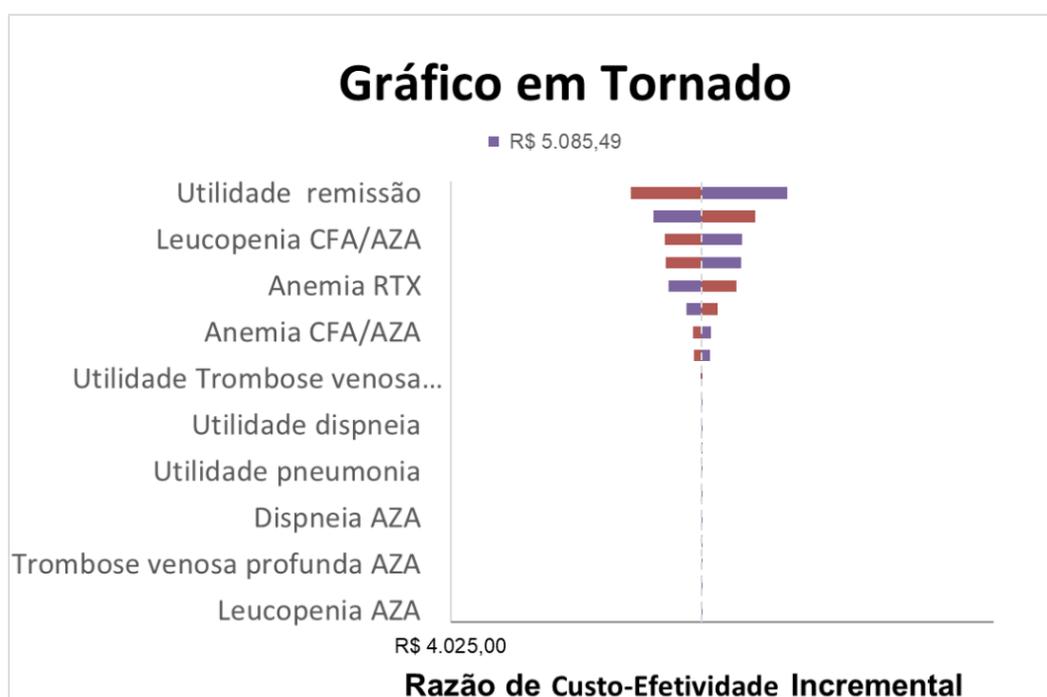


Figura 5. Gráfico de tornado do modelo para o tratamento GPA e MPA o

Fonte: Relatório do demandante

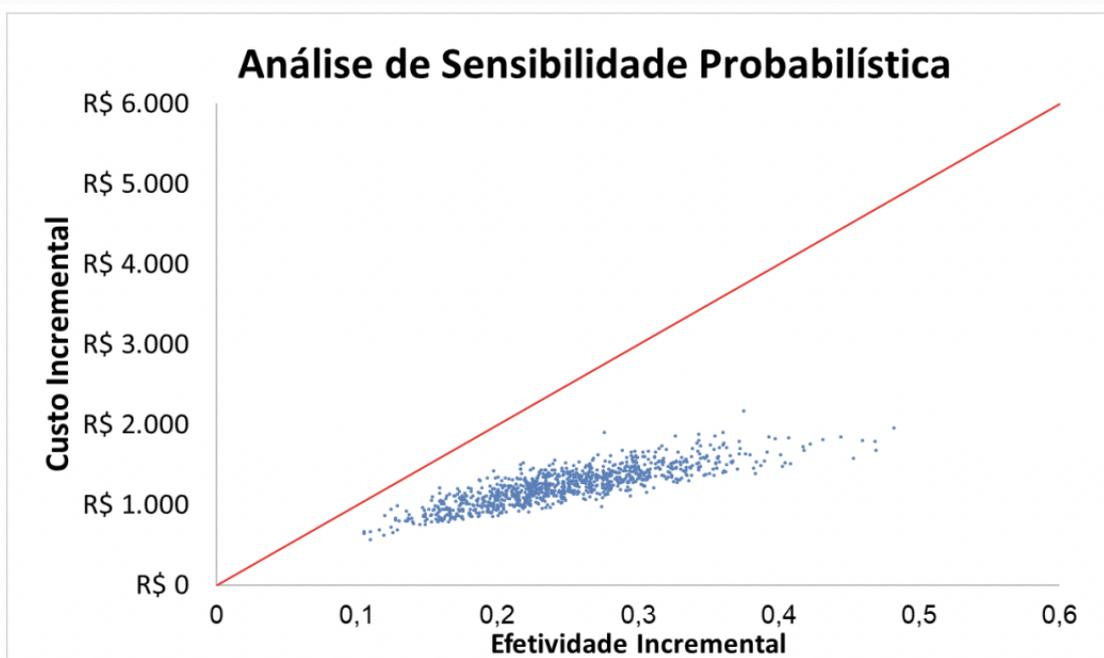


Figura 6. Plano de custo efetividade incremental por QALY do modelo para o tratamento GPA e MPA
 Fonte: Relatório do demandante



Figura 7. Curva de aceitabilidade do modelo para o tratamento GPA e MPA
 Fonte: Relatório do demandante

7.1.3. Limitações da avaliação econômica

O demandante analisou os dados em pacientes com recidiva no início do estudo e remissão completa e redução de glicocorticoides aos 6 meses considerando a proporção de 67% a favor do grupo RTX versus 42% no grupo ciclofosfamida. Os dados de utilidade foram obtidos de forma indireta a partir do estudo RAVE em que o dado SF-36 foi transformado em EQ5-D. A imprecisão do dado, pode ser atrelada a ausência de dados brasileiros e da dificuldade de se obter na literatura a utilidade de forma direta.

7.2 Impacto orçamentário

7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário realizado pelo demandante

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do RTX na perspectiva do SUS, considerando-se todos os custos diretos. A população considerada para receber o tratamento foi composta de pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de GPA e MPA forma ativa, grave e que falharam a primeira terapia com ciclofosfamida. O horizonte temporal assumido foi de 5 anos sem adotar taxa de desconto. Para o cálculo da população elegível, o demandante utilizou dados epidemiológicos de incidência de VAA da população argentina de indivíduos com GPA de 0,0009%. Os dados da projeção da população brasileira foram reportados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e foi estimado o total de pacientes anuais e aplicado a taxa de 35,4% referente a falha da primeira terapia com ciclofosfamida (tabela 2), diferentemente do NATS que considerou taxa de 30% referente aos pacientes refratários observados nos estudos clínicos RAVE-INT e RITUXVAS. O demandante considerou um *market share* de 100% no primeiro ano e não apresentou nenhum cenário alternativo. Os resultados do impacto orçamentário incremental realizado pelo demandante estão no anexo 7.

Tabela 2. População elegível ao tratamento.

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026
População inicial	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.688.942
Incidência da Vasculite associada a ANCA	0,0009%				
População com Vasculite associada a ANCA	1.947	1.959	1.971	1.983	1.995
Proporção de falha na 1ª linha	0,354				
População acumulada elegível ao rituximabe por ano	685	689	694	698	702

Fonte Demandante

7.2.2 Resultado da análise de impacto orçamentário pelo NATS

O NATS realizou um novo impacto orçamentário a partir de diferentes primícias consideradas pelo demandante.

Com objetivo de minimizar as incertezas, o NATS propõe a avaliação de dois diferentes cenários a partir de diferentes taxas da população que utilizaram o tratamento com RTX. No cenário 1, foi utilizada a taxa de prevalência de 0,0041% de MPA e GPA encontrada na América Latina (65). Para o cálculo da população elegível, considerou-se que 30% dos casos de MPA e GPA tratados com a ciclofosfamida apresentaram recidivas e por esse motivo receberam o tratamento com RTX (15,62,64). A amostra elegível foi de brasileiros acima de 18 anos, equivalente a 75% da população brasileira estimada por meio dos dados do IBGE. A estimativa da população foi contabilizada a partir de 2023 a 2027. Para a realização do cenário 2, foram considerados os mesmos parâmetros do cenário 1, com exceção da estimativa da população estudada. A população do cenário 2 foi calculada a partir da demanda aferida diagnosticada com vasculites sistêmicas encontradas em 7 centros brasileiros de referência em atenção especializada. Essa população foi identificada por diagnóstico preciso de vasculite sistêmica, sendo que 30% foram os elegíveis para o uso da tecnologia por serem refratários a ciclofosfamida. A taxa de incidência da doença foi considerada a mesma em ambos os cenários.

Para o cálculo do impacto orçamentário foram utilizados os custos anuais relacionados diretamente com o cenário base de R\$ 1.448,66 e o cenário intervenção de R\$ 7.650,34, sugeridos pelo demandante. O NATS estimou uma taxa de difusão da tecnologia em 20% ao ano; diferentemente, da análise do demandante que considerou o *market share* de 100% desde o primeiro ano. O NATS considera que a incorporação do RTX será gradual, por já existir a ciclofosfamida para tratamento da VAA no cenário atual. Além disso, o demandante considerou que com a possibilidade de incorporação do RTX, não será mais prescrito a ciclofosfamida. Diferentemente, o NATS considerou a cota de mercado de 70% para o tratamento proposto e 30% para o tratamento atual em ambos os cenários, pois alguns profissionais poderiam optar por não prescrever o RTX para alguns pacientes.

O resultado do impacto orçamentário calculado pelo NATS mostra um impacto orçamentário incremental que variou de R\$ 4.792.636,63 para o cenário 2 a R\$25.855.013,14 para o cenário 1 (tabelas 3 e 4).

Tabela 3. Resultado do impacto orçamentário após ajuste da população no cenário 1 com prevalência de MPA e GPA de 0,0041%

	População elegível	Cenário Referência	Taxa de Difusão	Cenário 1	Impacto Orçamentário Incremental
Ano 2023	1.995	R\$ 2.899.749,14	20%	R\$ 4.652.630,02	R\$ 1.752.880,88
Ano 2024	2.008	R\$ 2.909.129,82	40%	R\$ 6.437.543,61	R\$ 3.528.413,79
Ano 2025	2.021	R\$ 2.918.540,86	60%	R\$ 8.245.359,23	R\$ 5.326.818,37
Ano 2026	2.032	R\$ 2.927.982,34	80%	R\$ 10.076.298,50	R\$ 7.148.316,16
Ano 2027	2.045	R\$ 2.937.454,36	90%	R\$ 11.036.038,56	R\$ 8.098.584,20
TOTAL		R\$ 14.592.856,52		R\$ 40.447.869,92	R\$ 25.855.013,14

Tabela 4. Resultado do impacto orçamentário após ajuste da população no cenário 2 com dados da população brasileira de centros de referência de atenção especializada em vasculite sistêmica

	População elegível	Cenário Referência	Taxa de Difusão	Cenário 2	Impacto Orçamentário Incremental
Ano 2023	370	R\$ 537.514,47	20%	R\$ 862.438,73	R\$ 324.924,26

Ano 2024	371	R\$ 539.253,33	40%	R\$ 1.193.300,77	R\$ 654.047,43
Ano 2025	372	R\$ 540.997,82	60%	R\$ 1.528.408,05	R\$ 987.410,23
Ano 2026	373	R\$ 542.747,95	80%	R\$ 1.867.801,67	R\$ 1.325.053,73
Ano 2027	375	R\$ 544.503,74	90%	R\$ 2.045.704,71	R\$ 1.501.200,97
TOTAL		R\$ 2.162.269,39		R\$ 7.497.653,93	R\$ 4.792.636,63

7.2.3 Limitações da análise de impacto orçamentário

As limitações dessa análise de impacto orçamentário estão relacionadas a escassez de estudos epidemiológicos sobre a perspectiva brasileira, o que pode aumentar o nível de incertezas dos resultados para a realidade brasileira. O estudo Mohammad et al 2020 (63) resume os principais resultados epidemiológicos dos tipos de VAA de vários países ao redor do mundo. Variações entre 41 e 210 casos por milhão de indivíduos com GPA e MPA e mais recentemente, variando de 300 a 421 casos por milhão de indivíduos são cada vez mais comuns em diferentes países (63). Devido as características regionais/geográficas da doença, bem como a ausência de dados brasileiros, utilizamos para realizar o cenário 1, alguns dados da prevalência da população Argentina (Pierini et al 2019) (65), pelo fato deste ser o único estudo realizado na América do Sul. Por outro lado, sabemos que 92% dessa população avaliada é de descendência europeia e raça branca, o que dificulta a extrapolação dos dados. Resolvemos, então realizar o cenário 2. Nesse cenário 2, utilizamos os dados do estudo epidemiológico brasileiro Belem et al 2020 (66) que avaliou 7 centros de referência especializados em vasculite sistêmica brasileiros e com diagnóstico preciso de VAA (66). Um potencial viés dessa população analisada é a ausência de dados de pacientes com vasculite sistêmica em unidades de atenção secundária e em consultórios médicos privados, mas que geralmente são encaminhados para centros terciários devido à complexidade; e a inclusão de parte do território brasileiro, pois nem todas as regiões do Brasil tinham centros de referências especializados em vasculite sistêmica por ser uma doença rara e desconhecida.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de indução de remissão dos pacientes com Vasculite Associada ao ANCA (GPA ou MPA) ativa e grave em pacientes adultos a partir de 18 anos. As buscas foram realizadas em 07/10/2022, utilizando-se as seguintes estratégias:

- ClinicalTrials.gov: (anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) OR (anca associated vasculitis) OR (Wegener's Granulomatosis Microscopic Polyangiitis) OR (Microscopic Polyangiitis) | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 2, 3, 4.

- Cortellis™: (anti-neutrophil AND cytoplasmic AND antibody-associated AND vasculitis) OR (anca AND associated AND vasculitis) OR (Wegener's AND Granulomatosis AND Microscopic AND Polyangiitis) OR (Microscopic AND Polyangiitis).

Essa busca foi complementada pela verificação de autorização para comercialização dos medicamentos selecionados nas agências: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA). Sobre a possível avaliação pelas agências de ATS foram consultados os sítios eletrônicos do NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e do CADTH (Canada's Drug and Health Technology Agency).

Foram consideradas tecnologias em desenvolvimento em fases 2, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, com indicações específicas de vasculites associadas ao ANCA, granulomatose com poliangiite (GPA ou Wegener) e poliangiite microscópica (PAM). No caso das tecnologias novas foram consideradas aquelas registradas em até 2 anos na Anvisa, ou seja, a partir de 2020, ou registro até 5 anos no FDA ou EMA, ou seja, a partir de 2017.

Na tabela 5 são apresentadas as tecnologias identificadas, com seus mecanismos de ação, situação regulatória e de avaliação pelas agências de ATS. Foram identificados quatro medicamentos potenciais, nas formas farmacêuticas intravenosa, subcutânea e oral. Três deles já estão com os ensaios clínicos randomizados (ECR) completos e com resultados publicados no ClinicalTrials.gov (avacopan, belimumab e vilobelimumab). Os medicamentos tofacitinibe está com ECR em andamento com finalização prevista até julho de 2024.

Tabela 5. Medicamentos potenciais para o tratamento da Vasculite Associada ao ANCA (GPA ou MPA) ativa e grave.

Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agência de ATS
Estudos Completos					
Avacopan (Tavneos®)	Antagonista do receptor C5a do complemento	oral	Fase 3 completo em 11/2019	Anvisa: sem registro EMA: registro em 11/01/2022 FDA: registro em 10/07/2021	NICE: recomendado em 21/09/2022 ^{a,b} CADTH: em processo de avaliação iniciado em março de 2022 e finalização prevista em abril de 2023 ^c
Belimumab (Benlysta®)	Inibidor do ligante do estimulador de linfócitos B	intravenosa e subcutânea	Fase 3 completo em 02/2017	Anvisa: sem registro EMA: sem registro FDA: sem registro	NICE: não avaliado CADTH: não avaliado
Vilobelimab (IFX-1 ou CaCP29)	Antagonista do receptor C5a do complemento	intravenosa	Fase 2 completo em 06/2021	Anvisa: sem registro EMA: sem registro FDA: sem registro	NICE: não avaliado CADTH: não avaliado
Estudos em andamento					
Tofacitinibe (Xeljanz®)	inibidor de tirosina Janus quinase Jak 1 e Jak 3	oral	Fase 4 em andamento com finalização prevista para 07/2024	Anvisa: sem registro EMA: sem registro FDA: sem registro	NICE: não avaliado CADTH: não avaliado

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; <https://www.nice.org.uk> e <https://www.cadth.ca>. Atualizado em março de 2023.

Legenda: NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

- a- É recomendado somente se a empresa fornecer acordo comercial.
- b- Em associação com ciclofosfamida ou rituximabe.
- c- Em combinação com terapia de base padrão, incluindo glicocorticóides. Tavneos® não elimina o uso de glicocorticóides.

O avacopan é uma pequena molécula oral inibidora do receptor C5a do sistema complemento. Nos Estados Unidos da América (EUA), Europa e Japão está indicada para o tratamento adjuvante de pacientes com vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos ativa e severa, com granulomatose com poliangite e poliangite microscópica. No FDA o medicamento está indicado em combinação com terapia padrão de glicocorticóides desde 2021. Na EMA sua indicação está condicionada ao uso associado ao rituximabe ou a ciclofosfamida desde o início de 2022 (67). Não está registrado na Anvisa e possui recomendação positiva recente nas agências NICE e CADTH para vasculite associada a ANCA.

Os resultados do ECR ADVOCATE (NCT02994927) com avacopan envolvendo pacientes com vasculite associada ao ANCA indicaram que para a remissão da doença na semana 26 não houve diferença entre os grupos e alcançou o limite

de não inferioridade em relação a prednisona. Houve diferença na remissão da doença somente para o seguimento maior de 52 semanas (Tabela 6). (68,69).

Eventos adversos graves (excluindo piora da vasculite) foram similares entre os grupos, ocorrendo em 62 pacientes (37,3%) no grupo que recebeu avacopan e em 64 pacientes (39,0%) que receberam prednisona. Descontinuação do tratamento devido ao evento adverso também foi similar no grupo com avacopan em comparação com a prednisona (n=26; 15,7% versus n=29; 17,7%). Houve duas mortes no grupo com avacopan (devido ao agravamento da vasculite e pneumonia) e quatro óbitos no grupo prednisona (infecção fúngica generalizada, derrame pleural infeccioso, infarto agudo do miocárdio e morte por causa desconhecida) (70).

Tabela 6. Resultados do ensaio clínico ADVOCATE (NCT02994927).

Desfecho	Avacopan (n=166)	Prednisona (n=164)
Remissão da doença em 26 semanas [n; %; IC 95%]	120 72,3%; IC 95%: 64,8 a 78,9	115 70%; IC 95%: 62,5 a 77,0
Remissão da doença em 52 semanas [n; %; IC 95%]	109 65,7%; IC 95%: 57,9 a 72,8	90 54,9%; IC 95%: 46,9 a 62,6

O belimumab é um anticorpo monoclonal nas formas farmacêuticas intravenosa e subcutânea, sendo estudado como adjuvante para a manutenção da remissão da vasculite associada a ANCA. Não está registrada ou avaliada nas agências pesquisadas para a indicação de Vasculite associada ao ANCA, entretanto já foi registrada na Anvisa, EMA e FDA para a indicação de lúpus eritematoso sistêmico ativo e nefrite lúpica ativa (71-73).

No ClinicalTrials.gov tem alguns resultados reportados para o belimumab. Os eventos adversos graves foram similares entre os grupos em comparação, com frequência de 16/52 (30,77%) para o grupo com belimumab + azatioprina e 18/53 (33,96%) para o grupo com placebo + azatioprina. Para o desfecho de recaída grave durante a fase duplo-cega do estudo houve apenas um paciente no grupo com belimumab + azatioprina e nenhum no grupo comparador (74)

Comparado ao placebo, o tratamento com belimumab não reduziu o risco do primeiro evento especificado em protocolo (razão de risco ajustada = 1,07; IC95%: 0,44–2,59; p=0,884) ou recidiva de vasculite (HR ajustado = 0,88; IC95% 0,29–2,65; p = 0,821). Esse desfecho foi definido como tendo um valor ≥ 6 na Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), presença de mais do que um item no BVAS, ou recebimento de medicamento proibido por qualquer razão resultando na falha do tratamento. A taxa geral de primeiro evento foi baixa nos dois grupos com n=10 (18,9%) nos 53 pacientes que receberam belimumab e n=11 (21,2%) nos 52 pacientes que receberam placebo. A recidiva da vasculite no grupo placebo (n = 8) ocorreu independente do regime de indução, estágio da doença ou tipo ANCA. Todas as recidivas de vasculite no grupo belimumab (n=6) ocorreram em pacientes que tiveram vasculite associada a ANCA PR3 (proteínase 3) com remissão da doença induzida por ciclofosfamida. Eventos adversos comuns ocorreram em 49 (92,5%) pacientes do grupo com

belimumab e em 43 (82,7%) pacientes que receberam placebo. Os eventos adversos graves foram similares entre os grupos (34% no belimumab versus 30,8% no placebo). O evento adverso mais frequente, tanto comum como grave foi infecção em ambos os grupos, mas nenhum dos eventos foi preocupante para a segurança dos pacientes. Os autores concluíram que o belimumab associado a azatioprina e glicocorticóides não foi capaz de reduzir o risco de recaída da doença. (75).

O vilobelimumab é um anticorpo monoclonal intravenoso cujo mecanismo de ação é inibir o receptor C5a do sistema complemento. O medicamento não tem registro em nenhuma das agências pesquisadas para Vasculite Associada ao ANCA, apenas no FDA para pneumonia por COVID-19 em registro Fast Track em setembro de 2022. O ECR de fase 2 (IXchange) está completo desde junho de 2021 no qual foram comparados três braços: vilobelimumab + placebo de glicocorticoide; vilobelimumab + dose reduzida de glicocorticoide; e placebo de vilobelimumab + dose padrão de glicocorticoide. No ClinicalTrials.gov é apresentado alguns resultados preliminares (76). Esses resultados mostram uma frequência maior de pacientes que alcançaram resposta clínica em 16 semanas no grupo comparador sem vilobelimumab. O mesmo ocorreu para a remissão clínica em 16 semanas (Tabela 7).

Tabela 7. Resultados do ensaio clínico Ixchange (NCT03895801).

Desfecho	Vilobelimumab + placebo de glicocorticoide (n=18)	Vilobelimumab + dose reduzida de glicocorticoide (n=13)	Placebo de vilobelimumab + dose padrão de glicocorticoide (n=23)
Porcentagem de indivíduos que alcançam resposta clínica até a semana 16 [n; %]	16 (88,9%)	10 (76,9%)	22 (95,7%)
Porcentagem de indivíduos com remissão clínica até a semana 16 [n; %]	14 (77,8%)	10 (76,9%)	20 (87,0%)
Eventos adversos sérios [no. Evento/no. População em análise; %]	5/18 (27,8%)	3/15 (20,0%)	4/24 (16,7%)

O tofacitinibe é uma pequena molécula oral que age inibindo a tirosina quinase Jak 1 e Jak 3, possui registro na Anvisa, EMA e FDA para artrite reumatoide, artrite psoríaca e colite ulcerativa. Na EMA e FDA está registrado para artrite idiopática juvenil poliarticular ativa em crianças e jovens, e espondilite anquilosante (77-79). Não possui registro sanitário para a indicação de Vasculite Associada ao ANCA (GPA ou MPA) e seu ECR para essa indicação está em andamento com finalização prevista até julho de 2024.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Apresentamos a seguir as recomendações de outras agências, institutos ou órgãos de tecnologias em saúde.

Tabela 8. Recomendações de outras agências, institutos ou órgãos de tecnologias em saúde sobre o rituximabe para vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

Instituição	Data publicação/ Atualização	Tipo documento	Parecer/Recomendação
Canada's drug and health technology agency (CADTH) (80)	31 de Julho de 2018	Guideline	<p>“... o rituximabe pode ser usado para manutenção da remissão quando combinado com baixas doses de glicocorticóides por pelo menos 24 meses após a indução da remissão. Não houve evidência encontrada sobre a relação custo-benefício do rituximab no uso de rituximab como terapia de manutenção da remissão para GPA ou MPA.”</p>
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (81)		<i>Guideline</i>	<p>“1.1 O rituximabe, em combinação com glicocorticoides, é recomendado como opção para induzir a remissão em adultos com vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos [ANCA] (granulomatose gravemente ativa com poliangite [Wegener] e poliangite microscópica), somente se:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● tratamento adicional com ciclofosfamida excederia a dose cumulativa máxima de ciclofosfamida ou ● a ciclofosfamida é contraindicada ou não tolerada ou ● a pessoa não completou sua família e o tratamento com ciclofosfamida pode afetar materialmente sua fertilidade ou ● a doença permaneceu ativa ou progrediu apesar de um curso de ciclofosfamida com duração de 3 a 6 meses ou ● a pessoa teve malignidade uroepitelial.

O American College of Rheumatology, em agosto de 2021, também apresentou em seu guideline recomendações sobre o uso do rituximabe para vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos: “... para pacientes com

granulomatose com poliangeíte e poliangeíte microscópica, ativa e grave, recomendamos condicionalmente o tratamento com rituximabe em vez de ciclofosfamida para indução da remissão.”

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência clínica disponível sugere que a eficácia e segurança do RTX IV são semelhantes ao tratamento padrão com ciclofosfamida-azatioprina em pacientes diagnosticados com vasculite ativa e grave associada ao ANCA. Um único curso do RTX IV teve reposta semelhante (não inferior) quando comparada a ciclofosfamida oral padrão em pacientes com VAA (MPA e GPA) em 18 meses.

A análise de subgrupo identificou que, para os pacientes com recidiva desde o início do estudo, o RTX IV é superior ao uso padrão da ciclofosfamida oral para o desfecho remissão completa com redução de prednisona em 6 meses. Houve também uma redução significativa das recidivas graves nos períodos de 6 e 12 meses com o uso do RTX comparado ao tratamento padrão da ciclofosfamida oral; mas não os 18 meses. Não houve diferenças significativas quanto a segurança do RTX intravenoso comparado a ciclofosfamida em até 24 meses. A ciclofosfamida IV associada ao RTX IV não apresentou vantagens comparada a ciclofosfamida IV e azatioprina para os eventos adversos graves que incluiu morte, recaídas e doença renal em estágio final em 24 meses. O risco de viés dos estudos clínicos randomizados variou de baixo a moderado e a certeza da evidência de baixa a moderada para os desfechos de remissão da doença e eventos adversos.

Neste contexto clínico, o RTX pode representar uma estratégia alternativa para a remissão da doença e recidiva em pacientes com VAA, preferencialmente em pacientes com recidiva aos 6 e 12 meses.

Análise de impacto orçamentário apresenta incertezas relacionadas a ausência de dados epidemiológicos de todo o território brasileiro. O impacto orçamentário incremental realizado pelo NATS variou de R\$ 4.792.636,63 a R\$25.855.013,14; já a avaliação do impacto orçamentário incremental apresentada pelo demandante foi de R\$ 19.929.492,11.

Com relação às agências de ATS, as instituições CDHTA (Canadá), American College of Rheumatology e NICE (Reino Unido) apresentam recomendações favoráveis, porém condicionais, para o uso de RTX em pacientes com VAA. No presente parecer não foram encontrados estudos comparativos (diretos ou indiretos) entre os efeitos de RTX vs. ciclofosfamida (terapia aprovada no Brasil para essa indicação) realizados com participantes brasileiros, o que pode impedir algumas conclusões mais assertivas sobre o perfil comparativo destas tecnologias em nosso meio. O RTX é um medicamento imunomodulador que modula a resposta inflamatória na VAA. Ambos os medicamentos já estão aprovados pela ANVISA e em uso no Brasil para outras indicações terapêuticas, incluindo doenças autoimunes, neoplásicas e reumatológicas (perfil de segurança e posologia/administração conhecidos). Potenciais diferenças podem advir do tempo de tratamento, eventos adversos a longo prazo e custos de tratamento. Obviamente, caso incorporado ao SUS, o médico deverá explicar os riscos e benefícios dessa terapêutica ao paciente e as partes devem tomar a decisão em conjunto, de acordo com os princípios da prática da saúde baseada em evidências.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública de número 02/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema foi aberta de 13/02/2023 a 26/02/2023 e duas pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, gravado e enviado a todos os inscritos.

Tanto o representante titular quanto o suplente apresentaram seus relatos, dividindo o tempo disponível, uma vez que ambos apresentavam os aspectos definidos na demanda. O titular iniciou o relato e informou que tem sintomas da granulomatose com poliangiíte desde 2019, mas obteve confirmação do diagnóstico em 2020. Os primeiros sintomas foram sinusite e depois perda de audição permanente bilateral. O tratamento inicial foi com metotrexato associado à prednisona. O paciente relatou que tinha muito efeitos adversos, devido à alta dosagem do medicamento necessária.

Nesse período de tratamento, os sintomas foram evoluindo, especialmente a perda auditiva e perda de visão, que, segundo os médicos responsáveis, não seriam controladas caso a doença de base não fosse tratada. O paciente então buscou outra orientação médica, a qual indicou o tratamento com rituximabe. O primeiro ciclo de tratamento com rituximabe foram 2g, divididos em dois meses. Na primeira sessão, ele apresentou reações alérgicas ao medicamento, mas ele seguiu o tratamento com infusões mensais de 500mg até dezembro de 2022.

Com o tratamento, ele sente uma melhora nos sintomas da doença, reduzindo a inflamação ocular e estabilização da perda auditiva. As sinusites de repetição também pararam. O paciente vai seguir com as infusões de 500mg rituximabe associado à prednisona a cada seis meses por cerca de 4 ou 5 anos.

A representante suplente fez seu relato informando que foi diagnosticada em 2018 com GPA mais poliangiíte (p+ANCA). A doença foi descoberta a partir de uma inflamação no rosto com grande quantidade de necrose. Nesse momento, ela já estava em estágio avançado. Por isso, a primeira linha de tratamento adotada para ela foi cirurgia de urgência, na qual a paciente perdeu septo nasal e outras estruturas faciais. Após a cirurgia, ela iniciou o tratamento com prednisona 40mg, pulsoterapia e metiprednisolona 1g/dia por três dias e, após o 5º dia, a ciclofosfamida.

Nesse período, ela teve acometimento nasal, facial, ocular por inflamações repetitivas no globo ocular e auditiva, porém sem perda auditiva. O tratamento com ciclofosfamida durou seis meses, nos quais a paciente relatou ter tido vários efeitos adversos. Nesse período, ela também fez uso de corticoide, metotrexato e azatioprina. Porém, a doença não regrediu até o sexto mês de tratamento, quando ela negativou e a paciente seguiu o tratamento apenas com azatioprina. Um mês após, a doença positivou novamente e ela teve a recidiva, então a orientação médica foi seguir com rituximabe.

Inicialmente, a paciente não conseguiu acesso ao rituximabe e seguiu com a linha de tratamento anterior. Nesse período ela a doença progrediu e ela teve um ataque de esquistose mesentérica grave e teve que passar por uma cirurgia. Depois de um certo tempo, a paciente teve acesso ao rituximabe pelo SUS e, uma semana após a primeira aplicação, a doença começou a regredir. Seis meses após o uso do rituximabe, a paciente apresentou outra recidiva, similar à primeira, e a médica adiantou a próxima infusão do medicamento.

Após a segunda infusão, a paciente não apresentou nova recidiva e ela conseguiu terminar quatro ciclos de rituximabe. Ela relata que, com o fim do tratamento do rituximabe, ela não precisa mais fazer uso de corticoides e conseguiu retornar às atividades laborais.

Os membros do Comitê encaminharam o tema com parecer desfavorável para consulta pública e considerou que as contribuições podem trazer informações sobre os meios de acesso ao medicamento e os tratamentos adotados atualmente.

O vídeo da 116ª reunião pode ser acessado em: 116ª Reunião da Conitec dia 14/03/2023 - Tarde - Comitê de Medicamentos.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Durante a 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave. Foi solicitado pelo comitê de medicamentos da Conitec a reavaliação do comparador atual (ciclofosfamida oral), alterações do GRADE e ênfase na análise para o subgrupo de pacientes com recidiva da doença. Tais alterações serão apresentadas juntamente com as contribuições de consulta pública em reunião da Conitec, para apreciação final do tema.

13. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 005/2023 foi realizada entre os dias 06/04/2023 e 25/04/2023. Foram recebidas 56 contribuições por meio do formulário de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde, organização da sociedade civil e pessoas interessadas e 113 contribuições técnico-científicas, sendo 111 enviadas por profissionais de saúde pelo formulário para contribuições técnico-científicas que souberam desta consulta por amigos, colegas ou profissionais de trabalho, associações ou entidades de classe, redes sociais, site da Conitec e e-mail, 1 enviada por paciente que soube desta consulta por amigos, colegas ou profissionais de trabalho, e 1 enviada por empresa fabricante da tecnologia avaliada que ficou sabendo desta consulta pelo site da Conitec. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: recomendação preliminar da Conitec; evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; contribuição além dos aspectos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 113 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 99 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 113 (100%) não concordaram com a recomendação inicial da Conitec, portanto opinando a favor da incorporação da tecnologia no SUS.

Perfil dos participantes

Do total de contribuições, a maioria (98,2%) foi realizada por profissionais de saúde. As demais características dos participantes estão mostradas nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 005/2023, de acordo com a origem.

Característica	Frequência absoluta (%)
Profissional de saúde	111 (98,2%)
Paciente	1 (0,9%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0,9%)

Tabela 10. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 005/2023, no formulário técnico-científico.

Característica	Frequência absoluta (%)
Sexo	
Feminino	73 (64,6%)
Masculino	40 (35,4%)
Cor ou etnia	
Amarela	2 (1,8%)
Branca	84 (74,3%)
Parda	26 (23%)
Preta	1 (0,9%)
Faixa etária	

18 a 24 anos	1 (0,9%)
25 a 39 anos	69 (61,1%)
40 a 59 anos	35 (31%)
60 anos ou mais	8 (7%)
Regiões brasileiras	
Centro-oeste	11 (9,7%)
Nordeste	28 (24,8%)
Sudeste	57 (50,4%)
Sul	17 (15,1%)

Evidências clínicas

Das contribuições técnico-científicas presentes no campo evidência clínica, foram consideradas aquelas que apontavam limitações, complementação ou concordância sobre as evidências discutidas no relatório de recomendação. As contribuições discordam da posição preliminar da Conitec de não recomendar a incorporação do tratamento. Destacam-se os argumentos relacionados às evidências clínicas em favor do uso da tecnologia a seguir:

- parceria para o desenvolvimento produtivo (PDP) da tecnologia já firmada em 2020, ampliando o acesso da população;
- incremento do custo de utilização da ciclofosfamida intravenosa (comparador principal deste relatório) por necessidade de recursos adicionais em sua utilização;
- impossibilidade de uso por tempo indefinido da ciclofosfamida com ocorrência de eventos adversos graves em médio e longo prazo;
- ausência de resposta ao tratamento pela ciclofosfamida em 25% dos pacientes, sendo a presente tecnologia uma alternativa nestes casos (alvo central deste relatório); e
- a presente tecnologia investigada é medicação de primeira escolha por grandes entidades como o Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia Contra o Reumatismo (ACR/EULAR).

Os fragmentos de texto a seguir retratam esse perfil de contribuições:

“Em 2020, Bio-Manguinhos, Sandoz e Bionovis assinam contrato firmando Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de Rituximabe biossimilar (RiximyoR), conforme última lista de medicamentos estratégicos do Ministério da Saúde de 2017. Desde agosto de 2020, foi iniciada aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde. Diante do exposto, torna-se claro que tendo o MS estabelecido Rituximabe como produto estratégico ao SUS e havendo PDP em andamento, a ampliação de acesso da população a produtos estratégicos (ampliação do uso do medicamento para VAA) está alinhada à estratégia de redução da vulnerabilidade do SUS ao promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de Rituximabe, protegendo assim os interesses da Administração Pública e da sociedade.” **(Bio-Manguinhos/Fiocruz)**

“Consideramos a opção de modelagem econômica inadequada. A opção pela modelagem em árvore de decisão apresenta representação simplista desconsiderando a característica de múltiplas recidivas que cursam as VAA – 50% dos pacientes em remissão de doença apresentam uma ou mais recidivas. As recidivas alteram consideravelmente a morbidade e custo da doença ao longo do horizonte temporal. Assim, a escolha de um horizonte temporal de um ano não capta o dano e disfunção de órgãos-alvo acumulados pela doença e pelo tratamento de base. Além disso, o uso da ciclofosfamida venosa vai incrementar o seu custo já que necessita para sua aplicação uso de capela e pessoal de centro de infusão.” **(Bio-Manguinhos/Fiocruz)**

“A ciclofosfamida não pode ser utilizada indefinidamente, seu uso a médio e longo prazo (20- 25g de dose cumulativa) está associado a eventos adversos graves e câncer urológico. Na prática clínica e de acordo com as recomendações do NICE, a ciclofosfamida venosa é preferível à utilização oral, especialmente pela dose cumulativa máxima desejável. O uso venoso oferece melhor oportunidade de reduzir a dose cumulativa já que um curso completo de ciclofosfamida oral para um paciente de 80kg por 6 meses gera em torno de 29 gramas de dose cumulativa, colocando o paciente em risco de eventos adversos graves e câncer urológico. No entanto, um curso completo de ciclofosfamida venosa por 6 meses com dose de 15mg/kg gera uma dose bastante inferior, de 12 gramas.” **(Bio-Manguinhos/Fiocruz)**

“A SES/SP atende de forma administrativa 49 demandas que geram consumo anual de 936 frascos de 500mg e 12 frascos de 100mg e 1 demanda judiciais com consumo anual de 24 frascos de 500g. Sendo assim, com custo anual de aproximadamente R\$ 1,5 milhões e R\$ 50mil, respectivamente.” **(profissional de saúde)**

“Devemos considerar também que até 25% dos pacientes com GPA e PAM, tratados com ciclofosfamida, não têm resposta adequada a essa terapia e necessitam utilizar o rituximabe para controle de atividade de doença grave. Além disso, pacientes com GPA ou PAM em idade reprodutiva podem se tornar estéreis por causa do tratamento com ciclofosfamida, mesmo em curto prazo. Portanto, é necessário ter disponibilidade do rituximabe, como medicação alternativa à ciclofosfamida, para pacientes com GPA e PAM que apresentem situações de atividade grave de doença.” **(profissional de saúde)**

“Entretanto, a dose cumulativa desse agente (ciclofosfamida) leva a eventos adversos: infertilidade, neutropenia, infecções graves, cistite hemorrágica, câncer de bexiga, síndrome mielodisplásica e neoplasias, principalmente hematológicas. Portanto, o paciente com GPA e

PAM necessita de alternativa para a terapia de indução e, na atualidade, a única alternativa à ciclofosfamida para tratar manifestações graves de doença é o rituximabe.” **(profissional de saúde)**

“Após a publicação do estudo CYCLOPS (com ciclofosfamida IV) em 2009, a ciclofosfamida oral passou a ser raramente utilizada na indução de pacientes com GPA e PAM, mas o estudo RAVE (usado nas evidências) já se encontrava em andamento, com seus resultados publicados em 2010.” **(profissional de saúde)**

“É medicação de escolha de primeira linha para indução em vasculites ANCA associadas, formas graves, conforme protocolos internacionais do Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia Contra o Reumatismo (ACR/EULAR).” **(Serviço de Reumatologia - Hospital das Clínicas HCFMUSP)**

Interpreta-se que tais pontos são coerentes com a discussão e devem ser considerados pela Comissão em sua avaliação, principalmente focando nas evidências relacionadas aos desfechos para pacientes resistentes ao efeito da ciclofosfamida e que, portanto, não possuem alternativa disponível no SUS para o tratamento. Nenhum dos estudos científicos enviados durante a consulta pública trouxe informações que justificassem alterações no relatório de recomendação da Conitec.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Metodologia

A análise qualitativa das contribuições ao formulário de consulta pública foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. A análise foi realizada a partir dos três grupos de respostas, a saber: comentários sobre a incorporação da tecnologia em análise; experiências positivas e negativas com o medicamento em pauta; experiências positivas e negativas com outras tecnologias. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto na segunda fase ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação utilizando o *software* New NVivo®. Os critérios de codificação foram: 1. Identificar os argumentos utilizados pelos participantes da consulta para justificar a incorporação do rituximabe no SUS; 2. Identificar as experiências positivas e negativas com o medicamento e com outras tecnologias e 3. Identificar os núcleos temáticos emergentes que porventura surjam. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

As categorias de análise foram identificadas e conceitualmente definidas separadamente pelos analisadores da consulta pública e, em seguida, partilhadas e consensuadas entre eles. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e

interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos sociais participantes na busca de similaridades e diferenças. As variáveis quantitativas da Consulta Pública nº 05/2023 foram descritas por meio de frequências simples e relativas.

Descrição de participantes

As pessoas identificadas como mulher cisgênero compuseram 51,8 % (n = 29) das contribuições. A maioria dos respondentes se declarou branca (82,1%; n = 46) e com idade entre 25 e 39 anos (57,1%; n = 32). Os participantes da região Sudeste apresentaram maior presença nesta consulta (41,1%; n = 23). Com base nos dados apresentados na Tabela 11, alguns pontos importantes são observados: a falta de participação de indivíduos autodeclarados como pretos e indígenas; a presença de apenas um respondente não-cisgênero, representando apenas 1,8% do total; e a baixa participação de respondentes das regiões Norte (3,6%) e Centro-Oeste (7,1%).

Tabela 11. Caracterização sociodemográfica dos participantes e resultado preliminar da consulta pública nº 05/2023 - Rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave, fevereiro, 2023, Brasil, (n = 56).

Variáveis	n	%
Sexo		
Mulher cisgênero	29	51,8
Homem cisgênero	26	46,4
Outro	1	1,8
Cor ou Etnia		
Amarelo	1	1,8
Branco	46	82,1
Pardo	9	16,1
Preto	0	0
Indígena	0	0
Idade (n = 62)		
<18	0	0
18 a 24	2	3,6
25 a 39	32	57,1
40 a 59	16	28,6
60 a 74	6	10,7
Região		
Centro-Oeste	4	7,1
Nordeste	6	10,7
Norte	2	3,6
Sul	21	37,5
Sudeste	23	41,1
Contribuição por segmento		
Paciente	11	19,6
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	15	26,8
Profissional de saúde	30	53,6
Interessado no tema	0	0
Organização da Sociedade Civil	0	0
Opinião sobre a recomendação preliminar		

Eu acho que deve ser incorporado no SUS	56	100
Não acho que deve ser incorporado no SUS	0	0
Não tenho opinião formada	0	0
Experiência com o medicamento em avaliação		
Não	10	17,9
Sim, como cuidador ou responsável	9	16,1
Sim, como paciente	10	17,9
Sim, como profissional de saúde	27	48,1
Experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença		
Não	10	17,9
Sim, como cuidador ou responsável	8	14,3
Sim, como paciente	9	16,1
Sim, como profissional de saúde	29	51,7

Fonte: Consulta Pública nº 05/2023, Conitec.

Contribuições sobre experiência e recomendação preliminar

Observou-se que o segmento de profissionais de saúde (53,6%; n = 30) foi o que apresentou mais contribuições, seguido pelos segmentos de familiares, amigos ou cuidadores de paciente (26,8%; n = 15) e pacientes (19,6%; n = 11). Os demais grupos não estiveram presentes (Tabela 11).

Registrou-se que 82,1% (n = 46) das contribuições foram de pessoas que afirmaram ter experiência com o rituximabe, sendo a maioria dos respondentes composta por profissionais de saúde (48,1%; n = 27). Adicionalmente, 46 respondentes (82,1%) afirmaram já ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença. As redes sociais apareceram como o meio pelo qual a maioria dos participantes (42,9%; n = 24) ficou sabendo da consulta pública.

Foram enviados dois anexos por profissionais de saúde, ambos com uma construção argumentativa em favor da incorporação do rituximabe para a indicação desta avaliação. Diante da especificidade do contexto das opiniões, baseadas na experiência clínica dos respondentes, a descrição da análise foi apresentada em seção própria.

Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Em relação à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, todos os participantes (n = 56) expressaram sua oposição. Os argumentos apresentados foram categorizados nos seguintes temas: a) Efetividade; b) Melhor opção terapêutica; e c) Acesso.

Efetividade

Os respondentes destacaram a efetividade do rituximabe, descrevendo uma melhora significativa no quadro da doença após o uso desse medicamento. Eles apresentaram o rituximabe como essencial, tanto na estabilização quanto na redução dos sintomas, e principalmente na remissão deles, como exemplificado nas seguintes respostas:

“Como cuidador de uma colega que sofre pela falta do medicamento, posso testemunhar a visível melhora da mesma depois de fazer uso do medicamento, muitos sintomas praticamente desapareceram e outros foram suavizados enormemente.” **(familiar, amigo ou cuidador de paciente)**

“A utilização do rituximabe no meu tratamento foi fundamental para estabilização da minha plaquetopenia que persistiu por 7 anos.” **(paciente)**

“Eu utilizo o medicamento e me ajudou a entrar na remissão da GPA (granulomatose com poliangeíte - antiga granulomatose de Wegener). Eu utilizei a ciclofosfamida (6 sessões) mas foi somente com o rituximabe que a minha doença foi controlada.” **(paciente)**

“Tenho experiência na prescrição, via judicial, a uma paciente com granulomatose com poliangiíte em terapia de indução de remissão e manutenção de remissão com ótimo desfecho e acho valido que a medicação seja disponibilizada a todos os pacientes com a indicação de uso, pelo sus.” **(profissional de saúde)**

Nota-se nas respostas dos três segmentos participantes que a melhora esperada a partir do tratamento com este fármaco tem o sentido de alívio de sofrimentos, algumas vezes presentes por anos. Ademais associam a efetividade do medicamento à capacidade de produzir esperança e melhora na qualidade de vida. Isso é usado para embasar a solicitação da disponibilidade do rituximabe no SUS, como exemplificado a seguir:

“Todos os dias temos pessoas descobrindo suas doenças em estado grave/avançado. Necessitando de um tratamento mais forte, que em muitos casos é somente o RITUXIMABE para salvar a vida desse paciente. Vamos dar mais esperança ao brasil, São cidadãos que também tem família, e essas precisam de esperança.” **(familiar, amigo ou cuidador de paciente)**

“Importantíssimo medicamento para o tratamento dessa doença grave e de muito difícil diagnóstico. O paciente apresenta múltiplas restrições, além de sofrimento pessoal e familiar.” **(paciente)**

Melhor opção terapêutica

Além de ser apresentado como efetivo, o rituximabe é descrito como uma opção terapêutica melhor que outros tratamentos farmacológicos. A ênfase é dada para a diminuição no uso de corticoides e ao maior conforto no uso em relação a tratamentos feitos por via oral. Isso redundou, na opinião dos participantes, em uma maior adesão de pacientes ao tratamento, quando comparam com o uso de outros medicamentos. Nas palavras de alguns participantes:

“O Rituximabe possibilita tratamento de formas moderadas e graves das doenças desse grupo e reduz uso de corticoides. Apresenta boa relação custo-efetividade e melhor adesão do paciente do que com medicações orais.” **(profissional de saúde)**

“Por tratar-se de medicação com indicação em bula para GPA, logo, mais um recurso para tratamento e melhora da qualidade de vida dos pacientes, acho que o rituximabe deve ser disponibilizado aos portadores de GPA pelo SUS.” **(paciente)**

A diminuição na ocorrência de eventos adversos com a utilização do rituximabe após os tratamentos com outras tecnologias, também teve destaque. Profissionais de saúde afirmaram que os medicamentos disponibilizados atualmente produzem uma gama ampla de efeitos nocivos em razão da toxicidade com o uso prolongado. O rituximabe foi dito o medicamento de primeira escolha no tratamento das vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos ativa e grave em diversos países, chegando a ser compreendido como o único tratamento com perfil de efetividade e segurança sustentado por evidências científicas. Eis alguns exemplos destas percepções:

“Trata-se de medicação considerada atualmente de primeira linha sem os efeitos colaterais deletérios das antigas opções terapêuticas.” **(profissional de Saúde)**

“O Rituximabe faz parte do arsenal terapêutico das Vasculites Associadas ao ANCA, que devido ao curso recidivante, muitas vezes desenvolvem eventos adversos graves associados... toxicidade acumulada por ciclofosfamida e doses elevadas de corticoides, sendo uma alternativa de primeira linha.” **(profissional de Saúde)**

“Único tratamento com evidência para as vasculites com ANCA positivo (a presença de auto-anticorpos sinaliza para o papel das células B - principal alvo do rituximabe.” **(profissional de saúde)**

“Medicação com perfil de segurança muito melhor do que a terapia padrão (ciclofosfamida). Com posologia mais adequada, menor chance de infecção. Além de que não existe tratamento alternativo na ausência de resposta ou na recidiva de doença.” **(profissional de saúde)**

Outras razões pelas quais o rituximabe é visto como a melhor opção terapêutica relacionam-se à percepção de que a qualidade de vida dos pacientes aumenta por não precisarem de internações frequentes, já que os sinais e sintomas que geram maior sofrimento são evitados, reduzidos ou desaparecem pouco tempo depois do início do tratamento; e à possibilidade de redução na quantidade de medicamentos tomados durante o dia. Esses fatores são presentes especialmente quando falam sobre a relevância, como explicitado nas respostas:

“Já existem estudos que mostram que o uso de Rituximabe é superior à ciclofosfamida em pacientes graves e refratários à terapia convencional. Esses São os pacientes alvos. O benefício em diversos pontos: menos internações, melhora da qualidade de vida, menos medicações etc.” **(profissional de saúde)**

“Tenho diagnóstico de GPA desde 2019 estou viva devido ao Retuximabe. Controla a doença e evita internações e lesões permanentes a órgãos como rim, pulmão, coração dentre outros.” **(paciente)**

“Trata-se de terapia padrão ouro e primeira escolha em guidelines de sociedades internacionais para o tratamento de Vasculites ANCA relacionadas. Casos graves desta doença deixam sequelas incapacitantes que oneram o sistema todo.” **(profissional de saúde)**

Acesso

Os respondentes entendem o acesso ao rituximabe como muito difícil. Segundo afirmam, a possibilidade de comprar em farmácias é frustrada tanto pela indisponibilidade do medicamento, quanto pela incapacidade individual de compra por desembolso direto. Nas palavras de um cuidador, o medicamento precisa estar disponível no SUS pela seguinte razão:

“Dificuldade para comprar já que a medicação não está disponível com facilidade nem mesmo em farmácia, além do preço.” **(familiar, amigo ou cuidador)**

Diante disso, duas possibilidades principais de acesso são descritas. A primeira, por desembolso direto, é sempre atrelada à impossibilidade, haja vista o preço ser considerado alto e impeditivo para os pacientes e seus cuidadores, como destacado nessa resposta:

“Precisamos dessa medicação urgente para um familiar não temos condições nenhuma de comprar, o último recurso para a melhora da saúde dela. Já foi tentado todas outras medicações sem melhora.” **(familiar, amigo ou cuidador de paciente)**

A segunda estratégia descrita foi a judicialização. É uma maneira de acesso que parece ser frequentemente acionada pelos participantes. No entanto, é entendida como danosa, pois os processos são demorados e redundam na piora do quadro clínico dos pacientes enquanto esperam pelos trâmites jurídicos. Com isso, queixam-se da ocorrência evitável de sequelas irreversíveis decorrentes do atraso no acesso ao rituximabe. Alguns exemplos de falas nesse sentido:

“Mais de 50% dos pacientes com VAA sob meus cuidados recebem Rituximabe por via judicial.”
(profissional de saúde)

“O medicamento tem uma ótima resposta para o tratamento da gpa. Porém o acesso a ele fica difícil pois é preciso entrar com um pedido na justiça. O que pode fazer com que essa espera resulte em sequelas graves ou até a morte.” **(paciente)**

Tais construções argumentativas convergem para a via de acesso pleiteada pelos participantes sempre que identificada sua necessidade e recomendada por profissional de saúde habilitado: o acesso no contexto do Sistema Único de Saúde, em serviços públicos de saúde, de maneira direta, facilitada e sem desembolso direto.

Experiência com a tecnologia em avaliação

Os respondentes com experiência no uso do rituximabe reforçam os achados das seções anteriores, dando maior destaque aos efeitos positivos da tecnologia em análise. Listam a sua efetividade em casos graves; sua capacidade de produzir remissão da doença, proporcionando uma melhor qualidade de vida; além da maior adesão ao tratamento em razão dos poucos efeitos indesejados.

No que se refere à efetividade, foi descrita uma melhora significativa nos aspectos clínicos e laboratoriais das vasculites após o uso do rituximabe, ressaltando que seu uso prolongado não acarretou eventos adversos relevantes. Além disso, afirmam uma melhoria comparativamente mais rápida e mais duradoura em relação ao uso de outros medicamentos. Pode-se ver alguns exemplos nestas respostas:

“A partir do momento que se começou a utilizar, a melhora já foi visível para o tratamento da granulomatose de Wegener.” **(familiar, amigo ou cuidador de paciente)**

“Há melhora nos sinais e sintomas tanto clinicamente quanto nos exames laboratoriais. O tratamento com rituximabe é mais bem tolerado e pode ser feito por período de tempo mais prolongado do que o tratamento convencional com a ciclofosfamida.” **(profissional de saúde)**

“Estou viva e sem alteração ou acometimentos de órgãos vitais como coração, pulmão e rim.” **(paciente)**

“Ao entrarem com o medicamento correto (RITUXIMABE) as mudanças foram praticamente instantâneas, salvou a vida do meu familiar.” **(familiar, amigo ou cuidador de paciente)**

“Paciente previamente recidivante, que já havia feito uso de corticoterapia (prednisona) e ciclofosfamida, alcançou controle com o uso do rituximabe.” **(profissional de saúde)**

Há concordância nas respostas ao afirmarem que o rituximabe possibilita uma redução significativa ou a remissão dos sintomas de vasculites. Conforme descrevem, a condição clínica associada às vasculites graves causa um sofrimento intenso tanto para os pacientes quanto para seus familiares. Nesse contexto, a redução ou remissão dos sinais e sintomas é apontada como um elemento crucial para melhorar a qualidade de vida:

“Os pacientes apresentaram excelente resposta ao tratamento, tanto na indução quanto na manutenção de remissão com o rituximabe.” **(profissional de saúde)**

“Melhor controle da doença com rituximabe, menos dose de corticoide, menos infecções, menos recidivas.” **(profissional de saúde)**

Outro aspecto da efetividade que, na percepção dos participantes, contribui para a melhor adesão ao tratamento com o uso do rituximabe, foi a baixa incidência de eventos adversos observados em sua experiência, sendo destacada a preservação da fertilidade, uma preocupação quando usam outras tecnologias. Além disso, entendem que o rituximabe demonstrou uma excelente resposta clínica no tratamento, com relatos de que apresenta baixa toxicidade no uso prolongado.

Quanto aos aspectos negativos elencados no uso do rituximabe, reafirmaram a dificuldade de acessar o medicamento em razão de seu alto custo para desembolso direto; e a dificuldade de encontrar serviços que fazem a administração por infusão. Eis alguns exemplos:

“A principal dificuldade é a necessidade de centro de infusão para aplicação da medicação. No entanto, como essas doenças geralmente são acompanhadas em centros terciários, dada a sua gravidade, esse problema seria vastamente minimizado.” **(profissional de saúde)**

“Dificuldade no acesso ao medicamento e lentidão no sistema para o mesmo, algo inadmissível considerando a gravidade da doença que pode levar a lesão de órgão alvo irreversível incluindo doença renal crônica com necessidade de terapia dialítica e óbito.” **(profissional de saúde)**

Os participantes também compartilharam, nessa seção, estratégias que adotam para obter tal acesso. Conforme evidenciado nos trechos seguintes, a judicialização e a arrecadação de doações para adquirir o rituximabe por desembolso direto são práticas alternativas enquanto não há dispensação dele no SUS:

“A principal dificuldade para o uso do RTX foi o valor e o acesso. Devido a urgência diante do acometimento renal grave, foi necessária uma ação solidária entre amigos para a compra do medicamento. Ademais, a variação de custo do medicamento no mercado foi um fator de preocupação na compra.” **(paciente)**

“Dificuldade para conseguir o medicamento pelo SUS, pois precisei entrar com um processo o que atrasou o uso do medicamento, prolongando os sintomas.” **(paciente)**

Ainda listando os fatores negativos, alguns eventos adversos são descritos durante o uso do rituximabe, com destaque para o risco aumentado de infecções devido à redução da eficiência do sistema imunológico; assim como a necessidade vigilante de reduzir esse risco com o estímulo e acompanhamento da vacinação. Além disso, há relatos sobre ocorrências raras de alergias e complicações como o desenvolvimento de foliculite severa.

“Alergia (raro), hipogamaglobulinemia (raro).” **(profissional de saúde)**

“Nenhum resultado negativo, apenas a baixa imunidade como qualquer outro imunossupressor.” **(paciente)**

“Maior taxa de infecções - necessária vacinação atualizada e rastreamento de hepatites virais.” **(profissional de saúde)**

“Risco de infecções oportunista é real e pode ser um complicador, porém os demais produtos usados também induzem o mesmo risco.” (profissional de saúde)

Chama a atenção a ocorrência de respostas que enfatizaram a ausência de experiências negativas no uso do rituximabe em casos de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

Experiência com outras tecnologias

Na Figura 8, estão destacados os medicamentos apresentados como outras tecnologias no tratamento. A análise revelou que a ciclofosfamida foi o medicamento mais frequentemente utilizado, seguido da azatioprina, metotrexato e micofenolato.



Figura 8. Medicamentos citados na Consulta Pública nº 05/2023.

Fonte: Consulta Pública nº 05/2023, Conitec.

Sobre o acesso a essas tecnologias, salientam a “facilidade para comprar em farmácia” e que são medicamentos com “menor custo” em comparação com a tecnologia em avaliação. Um profissional de saúde abordou os aspectos facilitadores e as especificidades da ciclofosfamida e do metotrexato, destacando suas características e benefícios distintos no tratamento da doença em questão:

“A ciclofosfamida é uma medicação que está mais frequentemente disponível para esse tratamento, sendo essa sua principal vantagem. No entanto, apresenta alta toxicidade. O

metotrexato é barato, mas com resultados inferiores ao rituximabe e [...] ciclofosfamida, sendo reservada para casos leves.” **(profissional de saúde)**

Ao abordarem os efeitos positivos do uso de outras tecnologias, destaca-se a melhora do quadro clínico, observada nos casos incidentes ou não graves, inclusive com remissão de sintomas. No entanto, a indicação proeminente é para situações “quando a doença não está em estágio tão avançado” (familiar, amigo ou cuidador de paciente). Também fazendo referência à indicação para casos novos em estágio inicial, um profissional da saúde afirmou: “para paciente não grave, não refratário, virgem de tratamento, temos opções. Porém, a longo prazo, quando há perda de resposta, poucas medicações funcionam”.

Há ainda respostas afirmando não ter resultados positivos no uso de outras tecnologias.

Já as respostas relacionadas aos aspectos negativos de outras tecnologias afirmam uma “menor adesão aos medicamentos orais”, já que não raro, faz-se necessário o uso de seis comprimidos diários. O que dá corpo às respostas sobre efeitos negativos são os relatos de reações adversas. Destacam a toxicidade da ciclofosfamida com efeitos desagradáveis que alteram o cotidiano das pessoas, dificultando suas atividades e relações sociais, como “inchaço, ganho de peso, osteoporose, inflamações pelo corpo” (paciente); e “queda de cabelo, enjoo, ausência da menstruação” (paciente).

Há efeitos considerados mais severos pelos respondentes, como:

“Devido à sua ação inespecífica, traz muitos efeitos adversos graves, incluindo infertilidade, câncer e cistite hemorrágica, entre outros.” **(profissional de saúde)**

“Necessidade de manutenção de altas doses de glicocorticoides por tempo prolongado e complicações infecciosas graves.” **(profissional de saúde)**

“Efeitos colaterais como qualquer outro remédio. Os efeitos da ciclofosfamida que são muito maléficos é que leva [...] esterilidade (tenho 25 anos) e a queda de cabelo (fiquei praticamente careca).” **(paciente)**

Além disso, especificamente sobre a azatioprina, há a afirmação de que “o medicamento não controlou os sintomas da doença” (familiar, amigo ou cuidador de paciente). Sendo recorrentes, dessa forma, os relatos de recidivas. Outro participante, um paciente, argumenta assim: “Mesmo em uso da azatioprina, a doença apresentou sinais clínicos e laboratoriais de atividade, evoluindo para quadro grave envolvendo os rins e sistema nervoso, principalmente. Também não obtive melhora ou estagnação da lesão de septo, dores na face e de ouvido, com o uso da azatioprina”.

A pouca capacidade de manutenção da melhora é assumida como aspecto negativo das outras tecnologias elencadas, podendo inclusive não conter a evolução para quadros mais graves da doença.

Anexos

Dentre as 56 contribuições de experiência e opinião, foram enviados dois anexos por profissionais da saúde especialistas em reumatologia, com larga experiência clínica e formação em pesquisa, atuantes em ambulatórios especializados em vasculites. Ambos os anexos relatam a experiência no tratamento das vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativas e graves. Diversos aspectos concordam com a análise geral das respostas apresentadas no formulário, tais como a afirmação da maior efetividade do rituximabe, do seu melhor perfil de segurança para o uso prolongado e a dificuldade de acesso ao medicamento para uso na prática clínica.

Porém, há contribuições que merecem destaque. A primeira delas é a descrição da doença como muito grave, uma vez que afeta órgãos vitais; produz sequelas que interferem na sociabilidade, trabalho e renda; demanda internações frequentes e prolongadas; é capaz de produzir a dependência de serviços de hemodiálise e de ventilação mecânica para a sobrevivência; além de levar à morte em razão das lesões de órgãos ou infecções. A descrição desse alto custo social da doença é apresentado como fator imperioso para que a disponibilização do rituximabe no SUS seja vista como urgente. Isso, afirmam, seria a concretização da garantia do direito à saúde para os pacientes, conforme o artigo 196 da Constituição Federal.

Nesse sentido, descrevem a falência da terapia com ciclofosfamida e corticoides em 1/4 da população que já trataram. Como exemplo, apresenta-se o trecho:

“[...] pude evidenciar nesses 5 anos, casos de neoplasias, cistite hemorrágica e infecções fatais. Eventos que certamente teriam sido evitados, tivéssemos o rituximabe à disposição em nosso sistema. Além disso, pensando em saúde pública, as sequelas da atividade de vasculite assim como as sequelas dos tratamentos com altas doses de corticoesteroides e ciclofosfamida, sobrecarregam sobremaneira o país com, por exemplo: sobrecarga de hospitais, necessidade de hemodiálise, necessidade de centros de cuidados prolongados, e tornando pessoas em idade de produtividade dependentes.”

Essa gama de problemas quando a alternativa possível é o uso da ciclofosfamida na terapêutica, e listagem de estudos clínicos que apresentam a superioridade do rituximabe é a principal linha argumentativa destes profissionais de saúde.

Considerações finais

As respostas de pacientes, profissionais de saúde e familiares, amigos e cuidadores, convergem em direção à argumentação favorável à incorporação do rituximabe no SUS. Os participantes destacaram a efetividade do medicamento para o controle da doença e na indução de remissão dos sintomas de forma superior às outras tecnologias com que tiveram contato. Os profissionais de saúde, de forma específica, dão relevo à menor toxicidade e menor ocorrência de eventos adversos em comparação com outras tecnologias. Os pacientes, por seu turno, são contundentes em afirmar a melhora em sua qualidade de vida quando puderam usar o rituximabe. Fazem referência enfática também à dificuldade no acesso ao rituximabe no sistema de saúde. A inclusão do rituximabe no SUS, para o tratamento das manifestações ativas e graves de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, foi reconhecida por todos os segmentos participantes como a garantia de acesso a uma opção terapêutica efetiva na remissão da doença, capaz de evitar recidivas e reduzir a ocorrência de sequelas irreversíveis.

13.3 Avaliação global das contribuições

Todos os participantes expressaram sua oposição à recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação da tecnologia. Nenhum elemento apresentado na consulta pública levou a alterações no conteúdo do relatório de recomendação. Os argumentos a favor da incorporação da tecnologia se concentraram, principalmente, nos benefícios clínicos do rituximabe, na gravidade da doença e nas limitações do tratamento atual das VAAs no SUS.

14. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

14.1 Alterações no modelo econômico

Durante a 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, foi solicitado pelo plenário a reavaliação do comparador atual (ciclofosfamida oral) substituindo-o pela ciclofosfamida intravenosa. Esta intervenção está disponível no SUS através do procedimento 3.03.02.002-4 - PULSOTERAPIA II (POR APLICAÇÃO), consistindo na terapia com ciclofosfamida com finalidade de controle de atividade das doenças autoimunes ou semelhantes e prevenção de sequelas. No SUS, este procedimento tem um custo de R\$24,68 para uma aplicação por paciente por mês.

O cálculo do tratamento padrão foi realizado para a dose recomendada de ciclofosfamida intravenosa que é de 15 mg/kg, sendo utilizadas 3 doses (pulsos) iniciais com intervalos de 2 semanas entre elas, até alcançar a remissão com no mínimo 6 doses e no máximo 10 doses por pessoa (que pode variar de 3 a 6 meses). Especialistas na área concordam que na prática são necessárias 10 doses de ciclofosfamida intravenosa, associada a prednisona para a indução da remissão. O cálculo foi realizado levando em consideração uma pessoa com 70 kg.

A ciclofosfamida intravenosa também é associada ao uso de prednisona, perfazendo um total de R\$1.726,72 por ano (baseada no Banco de Preços em Saúde (BPS) na Base de Dados SIASG). A azatioprina é utilizada posteriormente a retirada da ciclofosfamida para manutenção do tratamento, e tem um custo adicional anual de R\$456,30.

Mantendo os parâmetros de ganho de 0,25 QALY com o uso da nova tecnologia RTX utilizada pelo demandante, mas agora comparado com a ciclofosfamida intravenosa, o custo incremental para o uso do RTX passou de R\$1.254,91 para R\$1.057,93 o que corresponde a uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$4.287,24/QALY conforme exposto na Tabela 12.

Tabela 12. Custo incremental e razão de custo-utilidade incremental (RCUI) ajustados para o comparador ciclofosfamida intravenosa.

	Custo	QALYs	Custo incremental	Efetividade incremental	ICER
CFA+AZA	R\$ 3.462,94	5,04			
Rituximabe	R\$ 4.520,87	5,29	R\$ 1.057,93	0,25	R\$ 4.287,24

O NATS realizou um novo impacto orçamentário usando ciclofosfamida intravenosa e mantendo os parâmetros do demandante, por serem considerados adequados apesar da ausência de dados nacionais.

Para o cálculo do impacto orçamentário foram utilizados os custos anuais relacionados diretamente com o cenário base de R\$1.726,72 e o cenário intervenção de R\$7.650,34, sugeridos pelo demandante. O NATS considera como *market share* de 100% desde o primeiro ano, visto que o cenário considerado é para pacientes refratários que não dispõem de alternativas terapêuticas e pelo fato de a intervenção já estar disponível no SUS.

O resultado do impacto orçamentário calculado pelo NATS mostra um impacto orçamentário incremental de R\$3.744.189,65 no primeiro ano e R\$18.964.953,93 após 5 anos (Tabela 13).

Tabela 13. Resultado do impacto orçamentário após ajuste da população no cenário 1 com prevalência de MPA e GPA de 0,0041% para o comparador ciclofosfamida intravenosa.

	Cenário Referência	Cenário Proposto	Impacto orçamentário
2022	R\$1.494.998,50	R\$5.239.188,16	R\$3.744.189,65
2023	R\$1.505.128,97	R\$5.274.690,13	R\$3.769.561,17
2024	R\$1.514.872,95	R\$5.308.837,71	R\$3.793.964,76
2025	R\$1.524.230,28	R\$5.341.630,26	R\$3.817.399,98
2026	R\$1.533.189,60	R\$5.373.027,97	R\$3.839.838,38
TOTAL	R\$7.572.420,30	R\$26.537.374,24	R\$18.964.953,93

14.2 Alterações na avaliação da certeza da evidência

As alterações solicitadas para separação da avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE por estudo foram realizadas e expostas nos Quadros 11 e 12 abaixo com ênfase na análise para o subgrupo de pacientes com recidiva da doença.

Quadro 11. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE para Rituximabe comparado a Ciclofosfamida oral.

Rituximabe comparado a Ciclofosfamida para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave

Paciente ou população: Pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave

Intervenção: Rituximabe (via endovenosa)

Comparação: Ciclofosfamida (via oral)

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)			Certeza da evidência	O que acontece
		Ciclofosfamida	Rituximabe	Diferença		
Remissão completa seguimento: média 6 meses Nº de participantes: 197 (1 ECR)	RR 1,20 (0,94 para 1,52)	53,1%	63,7% (49,9 para 80,7)	10,6% mais (3,2 menos para 27,6 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^a	A evidência sugere que o rituximabe resulta em pequena a nenhuma diferença na remissão completa em 6 meses.
Remissão completa (em pacientes com recidiva da doença) seguimento: média 6 meses Nº de participantes: 101 (1 ECR)	RR 1,59 (1,09 para 2,32)	42,0%	66,8% (45,8 para 97,4)	24,8% mais (3,8 mais para 55,4 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^b	A evidência sugere que o rituximabe aumenta a remissão completa em 6 meses (em pacientes com recidiva da doença).
Recidiva grave (em pacientes com recidiva da doença) seguimento: média 6 meses Nº de participantes: 101 (1 ECR)	A taxa por participante-mês no grupo Rituximabe foi de 0,004 e no grupo Ciclofosfamida foi de = 0,034 (p = 0,02).				⊕⊕○○ Baixa ^c	A evidência sugere que o rituximabe diminui a recidiva grave em 6 meses (em pacientes com recidiva da doença) ligeiramente.
Remissão completa seguimento: média 12 meses Nº de participantes: 197 (1 ECR)	RR 1,22 (0,89 para 1,69)	38,8%	47,3% (34,5 para 65,5)	8,5% mais (4,3 menos para 26,8 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^a	A evidência sugere que o rituximabe resulta em pequena a nenhuma diferença na remissão completa em 12 meses.
Remissão completa (em pacientes com recidiva da doença) seguimento: média 12 meses Nº de participantes: 101 (1 ECR)	RR 2,04 (1,16 para 3,60)	24,0%	49,0% (27,8 para 86,4)	25,0% mais (3,8 mais para 62,4 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^b	A evidência sugere que o rituximabe aumenta a remissão completa em 12 meses (em pacientes com recidiva da doença).
Recidiva grave (em pacientes com recidiva da doença) seguimento: média 12 meses Nº de participantes: 101 (1 ECR)	A taxa por participante-mês no grupo Rituximabe foi de 0,014 e no grupo Ciclofosfamida foi de = 0,033 (p = 0,03).				⊕⊕○○ Baixa ^c	A evidência sugere que o rituximabe diminui a recidiva grave em 12 meses (em pacientes com recidiva da doença) ligeiramente.
Remissão completa seguimento: média 18 meses Nº de participantes: 197 (1 ECR)	RR 1,21 (0,83 para 1,76)	32,7%	39,5% (27,1 para 57,5)	6,9% mais (5,6 menos para 24,8 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^a	A evidência sugere que o rituximabe resulta em pequena a nenhuma diferença na remissão completa em 18 meses.

Remissão completa (em pacientes com recidiva da doença) seguimento: média 18 meses Nº de participantes: 101 (1 ECR)	RR 1,86 (0,96 para 3,60)	20,0%	37,2% (19,2 para 72)	17,2% mais (0,8 menos para 52 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^a	A evidência sugere que o rituximabe resulta em pequeno aumento na remissão completa em 18 meses (em pacientes com recidiva da doença).
Recidiva grave (em pacientes com recidiva da doença) seguimento: média 18 meses Nº de participantes: 101 (1 ECR)	A taxa por participante-mês no grupo Rituximabe foi de 0,018 e no grupo Ciclofosfamida foi de = 0,027 (p = 0,19).				⊕⊕○○ Baixa ^c	A evidência sugere que o rituximabe resulta em pequena a nenhuma diferença na recidiva grave em 18 meses (em pacientes com recidiva da doença).
Eventos adversos seguimento: média 18 meses Nº de participantes: 197 (1 ECR)	A taxa por participante-mês no grupo Rituximabe foi de 0,54 e no grupo Ciclofosfamida foi de = 0,56 (p = 0,38).				⊕⊕○○ Baixa ^c	A evidência sugere que o rituximabe resulta em pequena a nenhuma diferença nos eventos adversos em 18 meses.
Eventos adversos graves seguimento: média 18 meses Nº de participantes: 197 (1 ECR)	A taxa por participante-mês no grupo Rituximabe foi de 0,03 e no grupo Ciclofosfamida foi de = 0,03 (p = 0,43).				⊕⊕○○ Baixa ^c	A evidência sugere que o rituximabe resulta em pequena a nenhuma diferença nos eventos adversos graves em 18 meses.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de confiança; ECR: Ensaio clínico randomizado; RR: Razão de risco.

GRADE Working Group grades of evidence

Alta certeza: Alta confiança de que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa

Certeza moderada: Confiança moderada na estimativa de efeito: o efeito real provavelmente será próximo da estimativa do efeito, mas há a possibilidade de que seja substancialmente diferente

Baixa certeza: A confiança na estimativa de efeito é limitada: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Certeza muito baixa: Muito pouca confiança na estimativa de efeito: O verdadeiro efeito provavelmente será substancialmente diferente da estimativa de efeito

Notas:

a. Diminuição de dois níveis para imprecisão. O intervalo de confiança de 95% da diferença absoluta contempla tanto um benefício clinicamente importante quanto um dano clinicamente não importante, além de menos de 300 eventos entre os grupos.

b. Diminuição de dois níveis para imprecisão. O intervalo de confiança de 95% da diferença absoluta contempla tanto um benefício clinicamente importante quanto um benefício clinicamente não importante, além de menos de 300 eventos entre os grupos.

c. Diminuição de dois níveis para imprecisão. O intervalo de confiança de 95% da diferença absoluta não foi estimado no estudo, além de menos de 300 eventos entre os grupos.

Quadro 12. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE para Rituximabe associado a Ciclofosfamida comparado a Ciclofosfamida endovenosa.

Rituximabe associado a Ciclofosfamida comparado a Ciclofosfamida para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave

Paciente ou população: Pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave

Intervenção: Rituximabe (via endovenosa) associado a Ciclofosfamida (via endovenosa)

Comparação: Ciclofosfamida (via endovenosa)

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certainty	O que acontece
		Ciclofosfamida	Rituximabe associado a Ciclofosfamida	Diferença		
Remissão sustentada seguimento: média 24 meses Nº de participantes: 44 (1 ECR)	RR 0,95 (0,56 para 1,61)	63,6%	60,5% (35,6 para 100)	3,2% menos (28 menos para 38,8 mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Rituximabe associado a Ciclofosfamida pode ter pequeno a nenhum efeito sobre a remissão sustentada em 24 meses, mas a evidência é muito incerta.

Rituximabe associado a Ciclofosfamida comparado a Ciclofosfamida para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave

Paciente ou população: Pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave

Intervenção: Rituximabe (via endovenosa) associado a Ciclofosfamida (via endovenosa)

Comparação: Ciclofosfamida (via endovenosa)

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certainty	O que acontece
		Ciclofosfamida	Rituximabe associado a Ciclofosfamida	Diferença		
Sobrevida livre de recidiva e doença renal em estágio final seguimento: média 24 meses Nº de participantes: 44 (1 ECR)	A incidência cumulativa para sobrevida livre de recidiva e doença renal em estágio final no grupo Rituximabe associado a Ciclofosfamida foi de 58% e no grupo Ciclofosfamida foi de 73% (p = 0,37).				⊕○○○ Muito baixa ^{a,c}	Rituximabe associado a Ciclofosfamida pode ter pequeno a nenhum efeito sobre a sobrevida livre de recidiva e doença renal em estágio final em 24 meses, mas a evidência é muito incerta.
Eventos adversos graves seguimento: média 24 meses Nº de participantes: 44 (1 ECR)	RR 1,17 (0,49 para 2,80)	36,4%	42,5% (17,8 para 100)	6,2% mais (18,5 menos para 65,5 mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Rituximabe associado a Ciclofosfamida pode ter pequeno a nenhum efeito sobre os eventos adversos graves em 24 meses, mas a evidência é muito incerta.

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de confiança; ECR: Ensaio clínico randomizado; RR: Razão de risco.

GRADE Working Group grades of evidence

Alta certeza: Alta confiança de que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa

Certeza moderada: Confiança moderada na estimativa de efeito: o efeito real provavelmente será próximo da estimativa do efeito, mas há a possibilidade de que seja substancialmente diferente

Baixa certeza: A confiança na estimativa de efeito é limitada: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Certeza muito baixa: Muito pouca confiança na estimativa de efeito: O verdadeiro efeito provavelmente será substancialmente diferente da estimativa de efeito

Notas:

a. Diminuição de um nível para limitações de estudo (risco de viés). Apenas um estudo foi incluído nesta comparação com alto risco de viés para mascaramento de participantes e investigadores.

b. Diminuição de dois níveis para imprecisão. O intervalo de confiança de 95% da diferença absoluta não foi estimado no estudo, além de menos de 400 participantes entre os grupos.

c. Diminuição de dois níveis para imprecisão. O intervalo de confiança de 95% da diferença absoluta não foi estimado no estudo, além de menos de 300 eventos entre os grupos.

A certeza da evidência para todos os desfechos da comparação Rituximabe versus Ciclofosfamida Oral foi baixa (penalização em dois níveis por imprecisão) e muito baixa para a comparação Rituximabe associado a Ciclofosfamida intravenosa versus Ciclofosfamida intravenosa (penalização em um nível por risco de viés e dois níveis por imprecisão).

De uma forma geral, a certeza de evidência foi alterada de baixa a moderada, para muito baixa a baixa.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Durante a 120ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 29 de junho de 2023, o Comitê de Medicamentos da Conitec regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente em idade fértil e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, classificados como granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (MPA), ativa e grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para embasar essa decisão, o plenário considerou as novas análises econômicas realizadas, bem como os elementos apresentados sobre a gravidade das VAAs, a toxicidade de doses cumulativas da ciclofosfamida e as limitações na assistência aos pacientes que enfrentam recidivas da doença no SUS. Cerca de 70% dos pacientes com VAAs estão expostos a risco de vida ou de comprometimento de órgãos. Embora a ciclofosfamida seja reconhecidamente eficaz no tratamento desses pacientes, uma parcela importante não responde ao tratamento com o medicamento. Além disso, existe uma grande preocupação em relação à toxicidade de doses cumulativas de ciclofosfamida, que pode resultar em efeitos colaterais como neoplasias, infertilidade, teratogenicidade e infecções graves. O Rituximabe é, portanto, uma alternativa importante no tratamento de indução de remissão tanto para casos de recidiva da doença quanto para pacientes com diagnóstico recente em idade fértil. Foi assinado o registro de deliberação nº 833/2023.

16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 44, DE 27 DE JULHO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente em idade fértil e para os casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (VAA), classificados como granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (MPA), ativa e grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.103036/2022-99.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente em idade fértil e para os casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (VAA), classificados como granulomatose com poliangeite (GPA) ou poliangeite microscópica (MPA), ativa e grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

17. REFERÊNCIAS

1. Nataraja A, Mukhtyar C, Hellmich B, Langford C, Luqmani R. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Agosto de 2007;21(4):713–32.
2. Mahr A, de Menthon M. Classification and classification criteria for vasculitis: achievements, limitations and prospects. *Curr Opin Rheumatol*. Janeiro de 2015;27(1):1–9.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. Janeiro de 2013;65(1):1–11.
4. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *BMJ*. 28 de agosto de 1982;285(6342):606–606.
5. Van Der Woude FJ, Lobatto S, Permin H, Van Der Giessen M, Rasmussen N, Wiik A, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *The Lancet*. Fevereiro de 1985;325(8426):425–9.
6. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum*. Fevereiro de 1994;37(2):187–92.
7. Muratore F, Pazzola G, Soriano A, Pipitone N, Croci S, Bonacini M, et al. Unmet Needs in the Pathogenesis and Treatment of Vasculitides. *Clin Rev Allergy Immunol*. Abril de 2018;54(2):244–60.
8. Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, Gallacher PJ, Dhaun N. ANCA associated vasculitis. *BMJ*. 14 de abril de 2020;m1070.
9. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. agosto de 2021;73(8):1366–83.
10. Souza AWS de, Calich AL, Mariz H de A, Ochrop MLG, Bacchiega ABS, Ferreira GA, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para a terapia de indução para vasculite associada a ANCA. *ver Bras Reumatol*. 2017;57:484–96.
11. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. Setembro de 2016;75(9):1583–94.
12. Tna JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. setembro de 2017;76(9):1566–74.
13. Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. janeiro de 2014;73(1):207–11.

14. Raimundo K, Farr AM, Kim G, Duna G. Clinical and Economic Burden of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis in the United States. *J Rheumatol.* dezembro de 2015;42(12):2383–91.
15. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med.* 15 de julho de 2010;363(3):211–20.
16. Jones RB, Furuta S, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* junho de 2015;74(6):1178–82.
17. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* setembro de 2020;79(9):1243–9.
18. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* agosto de 2013;369(5):417–27.
19. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 15 de julho de 2010;363(3):221–32.
20. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* abril de 2015;30(suppl_1):i14–22.
21. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* dezembro de 2017;69(12):2338–50.
22. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener’s granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology.* 27 de maio de 2007;46(8):1329–37.
23. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primer.* dezembro de 2020;6(1):71.
24. Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK—are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant.* 16 de julho de 2008;23(12):3928–31.
25. Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology.* 29 de janeiro de 2008;47(5):708–12.
26. Watts RA. Geoeconomics of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis.* 1º de fevereiro de 2001;60(2):170–2.
27. O’Donnell JL, Stevanovic VR, Frampton C, Stamp LK, Chapman PT. Wegener’s granulomatosis in New Zealand: evidence for a latitude-dependent incidence gradient. *Intern Med J.* abril de 2007;37(4):242–6.
28. Cao Y, Schmitz JL, Yang J, Hogan SL, Bunch D, Hu Y, et al. *DRB1 * 15* Allele Is a Risk Factor for PR3-ANCA Disease in African Americans. *J Am Soc Nephrol.* junho de 2011;22(6):1161–7.
29. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener’s granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: A capture-recapture estimate: Prevalence of Vasculitides in a Parisian Suburb. *Arthritis Care Res.* 15 de fevereiro de 2004;51(1):92–9.
30. Pearce FA, Lanyon PC, Grainge MJ, Shaunak R, Mahr A, Hubbard RB, et al. Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population. *Rheumatology.* setembro de 2016;55(9):1656–63.
31. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* janeiro de 2022;18(1):22–34.
32. Pimentel-Quiroz VR, Sattui SE, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. ANCA-Associated Vasculitis in Latin America: A Systematic Literature Review: About Their Epidemiology and Their Clinical Features. *JCR J Clin Rheumatol.* janeiro de 2022;28(1):44–51.
33. Belem JMFM, Pereira RMR, Perez MO, do Prado LL, Calich AL, Sachetto Z, et al. Epidemiologic Features of Systemic

- Vasculitides in the Southeast Region of Brazil: Hospital-Based Survey. *JCR J Clin Rheumatol*. outubro de 2020;26(7S):S106–10.
34. Portal São Francisco. História da População Brasileira [Internet]. Portal São Francisco. História da População Brasileira. Disponível em: <http://www.portalsaofrancisco.com.br/historia-do-brasil/historia-dapopulacaobrasileira>.
 35. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitiverver *Rev Rheumatol*. fevereiro de 2019;15(2):91–101.
 36. Córdova-Sánchez BM, Mejía-Vilet JM, Morales-Buenrostro LE, Loyola-Rodríguez G, Uribe-Urbe NO, Correa-Rotter R. Clinical presentation and outcome prediction of clinical, serological, and histopathological classification schemes in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Clin Rheumatol*. julho de 2016;35(7):1805–16.
 37. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s). *Autoimmun Rev*. fevereiro de 2013;12(4):501–5.
 38. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri G, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. junho de 2016;29(2):151–9.
 39. Sfiniadaki E, Tsiara I, Theodossiadis P, Chatziralli I. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. *Ophthalmol Ther*. junho de 2019;8(2):227–34.
 40. Martinez F, Chung JH, Digumarthy SR, Kanne JP, Abbott GF, Shepard JAO, et al. Common and Uncommon Manifestations of Wegener Granulomatosis at Chest CT: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. janeiro de 2012;32(1):51–69.
 41. Zhang S, Yuan D, Tan G. Neurological Involvement in Primary Systemic Vasculitis. *Front Neurol*. 26 de abril de 2019;10:430.
 42. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Gallo A, Magliulo G, Fusconi M, et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev*. setembro de 2015;14(9):837–44.
 43. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical Pathology of the Lung in Wegener’s Granulomatosis: Review of 87 Open Lung Biopsies From 67 Patients. *Am J Surg Pathol*. abril de 1991;15(4):315–33.
 44. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener’s granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1º de maio de 2001;16(5):953–60.
 45. Jennings CR, Jones NS, Dugar J, Powell RJ, Lowe J. Wegener’s granulomatosis--a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. *Rhinology*. dezembro de 1998;36(4):188–91.
 46. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of Head and Neck Biopsies in Wegener’s Granulomatosis: A Pathologic Study of 126 Biopsies in 70 Patients. *Am J Surg Pathol*. junho de 1990;14(6):555–64.
 47. Langford C. Clinical features and diagnosis of small-vessel vasculitis. *Cleve Clin J Med*. novembro de 2012;79(11 suppl 3):S3–7.
 48. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. outubro de 2010;21(10):1628–36.
 49. Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. agosto de 2014;10(8):494–501.
 50. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. 1º de abril de 1999;111(4):507–13.
 51. Silva de Souza AW. Autoantibodies in Systemic Vasculitis. *Front Immunol* [Internet]. 22 de abril de 2015 [citado 6 de novembro de 2022];6. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2015.00184/abstract>
 52. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, LaValley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology*. 1º de janeiro de 2012;51(1):100–9.
 53. Rayyan Intelligent Systematic Review [Internet]. Disponível em: <https://www.rayyan.ai>

54. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 6 de novembro de 2014;371(19):1771–80.
55. Rituximab in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (REOVAS) [Internet]. 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02807103>
56. Bellos I, Boletis I, Lionaki S. A Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Maintenance Therapies for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Small-Vessel Vasculitis. *Kidney Int Rep*. Maio de 2022;7(5):1074–83.
57. Springer JM, Kalot MA, Husainat NM, Byram KW, Dua AB, James KE, et al. Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol*. março de 2021;3(3):196–205.
58. Silva-Fernández L, Loza E, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rúa-Figueroa Í, Pego-Reigosa JM, et al. Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. fevereiro de 2014;43(4):542–57.
59. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of rituximab, mycophenolate, and cyclophosphamide in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1º de outubro de 2021;59(10):645–53.
60. Saúde. M da. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Acesso em: 09 de janeiro de 2020. 2020.
61. Ministério da Saúde do Brasil. Diretrizes Metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014.
62. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DR; Pan-Thames Renal Research Group. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis*. 2003 Apr;41(4):776-84.
63. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Suppl 3):iii42-iii50.
64. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(1):33-9.
65. Pierini FS, Scolnik M, Scaglioni V, Mollerach F, Soriano ER. Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in health management organization in Argentina: a 15-year study. *Clin Rheumatol*. 2019 Jul;38(7):1935-1940.
66. Belem JMFM, Pereira RMR, Perez MO, do Prado LL, Calich AL, Sachetto Z, Bacchiega ABS, Simil FF, Pedreira AL, Gazzeta MO, Dinis VG, Mariz HA, Duque RH, Schau B, Santiago MB, Ferreira GA, Ochtrop MLG, Gonçalves CR, Rêgo J, Levy RA, de Souza AWS. Epidemiologic Features of Systemic Vasculitides in the Southeast. Region of Brazil: Hospital Based Survey. *J Clin Rheumatol*. 2020 Oct;26(7S Suppl 2):S106-S110.
67. Cortellis. Disponível em: <<https://access.cortellis.com/login?app=cortellis>>. Acesso em: 07 Out 2022.
68. NCT02994927. A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 (Avacopan) in Patients With ANCA-Associated Vasculitis (ADVOCATE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02994927>
69. Soulsby WD. Journal Club Review of "Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis". *ACR Open Rheumatol*. 2022 Jul;4(7):558-561.; Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599-609.
70. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599-609.
71. Anvisa. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351699419201015/?substancia=25294>>. Acesso em: 11 Out. 2022.
72. FDA. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761043s021lbl.pdf>. Acesso em: 11 Out. 2022.

73. EMA. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/benlysta>>. Acesso em: 11 Out. 2022.
74. NCT01663623. Belimumab in Remission of VASculitis (BREVAS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01663623?view=results>.
75. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, Moiseev S, Ji B, Green Y, Hall L, Roth D, Henderson RB, Merkel PA; BREVAS Study Collaborators. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun;71(6):952-963.
76. NCT03895801. Study of IFX-1 to Replace Steroids in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis. (IXchange). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03895801>
77. Anvisa. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351421879201999/?substancia=25573>>. Acesso em: 18 Out 2022.
78. EMA. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>>. Acesso em: 18 Out 2022.
79. FDA. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=203214>>. Acesso em: 18 Out. 2022.
80. CDHTA. Disponível em: <https://www.cadth.ca/rituximab-maintenance-therapy-management-granulomatosis-polyangiitis-or-microscopic-polyangiitis>. Acesso em: 21 Out. 2022.
81. NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta308/chapter/1-Guidance>. Acesso em: 21 Out. 2022.

ANEXO 1. Lista de estudos excluídos e justificativas

Autores	Ano	Título do Estudo	Razão de Exclusão
Geetha et al	2012	The efficacy of rituximab versus cyclophosphamide for treatment of renal disease in ANCA- associated vasculitis: the RAVE Trial	Resumo de congresso
Hellmich et al	2014	Remission induction in ANCA-associated vasculitis: follow-up data of the RAVE study	Resumos dos ensaios clínicos em alemão
Jayne	2005	An international, randomised open label trial comparing a rituximab based regime with a standard cyclophosphamide/azathioprine regimen in the treatment of active 'generalised' ANCA-associated vasculitis	Não foi publicado em uma revista científica
Jones et al	2009	A randomised trial of rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated renal vasculitis: RITUXVAS	Resumo de congresso
Jones et al	2008	Randomised trial of rituximab versus cyclophosphamide for ANCA associated renal vasculitis: RITUXVAS	Resumo de congresso
Miloslavsky et al	2013	Retreatment with rituximab in the RAVE trial	Resumo de congresso
Miloslavsky et al	2013	Safety of remission induction with rituximab versus cyclophosphamide in patients 65 and older with severe ANCA-associated vasculitis	Resumo de congresso
Miloslavsky et al	2014	Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	Comparação entre cursos de administração de RTX
Stone et al	2011	Extended follow-up of treatment with rituximab versus cyclophosphamide for remission- induction of anca-associated vasculitis: which subsets are at greatest risk for flare?	Resumo de congresso
Stone et al	2009	Rituximab versus cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: a randomized controlled trial (RAVE)	Resumo de congresso
Guillevin et al	2014	Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis	Comparação entre RTX e Azatioprina

Smith et al	2020	Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis	Comparação entre cursos de administração de RTX
Samman et al	2021	Update in the Management of ANCA-Associated Vasculitis: Recent Developments and Future Perspectives.	Desenho de estudo inadequado

ANEXO 3. Resultados das revisões sistemáticas com meta-análise em rede

Autor, ano	Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
Springer et al., 2021	RTX vs. CICLO	Remissão sustentada em 6 meses sem uso de glicocorticoides	RTX vs. CICLO	OR = 1.55 (0.88, 2.74)	RTX = não inferior a CICLO
		Remissão sustentada em 12 meses sem uso de glicocorticoides	RTX vs. CICLO	OR = 1.43 (0.81, 2.51)	RTX = não inferior a CICLO
		Remissão sustentada em 18 meses sem uso de glicocorticoides	RTX vs. CICLO	OR = 1.34 (0.75, 2.40)	RTX = não inferior a CICLO
		Remissão sustentada em 6 meses em pacientes em recidiva	RTX vs. CICLO	OR = 2.76 (1.23, 6.20)	Superioridade de RTX
		Remissão sustentada em 12 meses em pacientes em recidiva	RTX vs. CICLO	OR = 3.04 (1.30, 7.12)	Superioridade de RTX
		EAs graves	RTX vs. CICLO	OR = 1.21 (0.69, 2.15)	Sem diferenças estatisticamente significantes
Lee et al., 2021	RTX vs. CICLO	Remissão em 6 meses	RTX vs. CICLO	OR = 1.41 (0.84 - 2.42)	Tendência para maior chance de remissão em RTX
		Recidiva em 18 e 48 meses	CICLO vs. RTX	OR = 0.81 (0.42 - 1.50)	CICLO tendeu a ter uma menor taxa de recaída
		EAs graves	RTX vs. CICLO	OR = 0.97 (0.57 - 1.66)	Tendência em favorecer CICLO
		Remissão em 6 meses	RTX	SUCRA = 0.797	RTX tem a probabilidade de ser a melhor terapia relacionada à remissão
			CICLO	SUCRA = 0.166	
		Recidiva em 18 e 48 meses	RTX	SUCRA = 0.421	CICLO tem a maior probabilidade de ser uma terapia melhor em desfecho de recidiva
			CICLO	SUCRA = 0.818	
		EAs graves	RTX	SUCRA = 0.651	RTX foi o tratamento mais provável de ser seguro, com menor incidência de EAs graves
CICLO	SUCRA = 0.626				

RTX: Rituximabe; CICLO: ciclofosfamida; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; EAs: eventos adversos; SUCRA: Surface Under the Cumulative Ranking.

ANEXO 4. Características das revisões sistemáticas com meta-análise em rede

Autor, ano	Local	Número de participantes (n)	População	Tecnologia avaliada vs. comparador	Dosagem/frequência/duração
Springer et al., 2021 (76)	Estados Unidos	731 estudos para todos os tipos de terapias	Pacientes adultos, ≥18 anos de idade, que se apresentassem em ambientes hospitalares ou ambulatoriais com suspeita ou confirmação de GPA/MPA ativa e grave	RTX vs. CICLO	RTX: IV de 375 mg/m ² ASC (1x/semana - 4 semanas) CICLO Oral: 2 mg/kg/dia IV: 15 mg/kg quinzenal x 3 doses Duração: 6 e 12 meses
Lee et al., 2021 (77)	Koreia	RTX vs. CICLO = 2 ensaios clínicos de comparação direta	Pacientes adultos, ≥18 anos de idade, que se apresentassem em ambientes hospitalares ou ambulatoriais com suspeita ou confirmação de GPA/MPA ativa e grave	RTX vs. CICLO	RTX: IV de 375 mg/m ² ASC (1x/semana - 4 semanas) CICLO Oral: 2 mg/kg/dia IV: 15 mg/kg quinzenal x 3 doses Duração: 6, 18 e 48 meses

IV: intravenoso; MPA: poliangeíte microscópica; GPA: granulomatose de Wegener

ANEXO 5. Custo do manejo da doença e eventos adversos na Tabela do SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

Evento adverso	Quantidade	Valor unitário	Total	Fonte
Leucopenia				
Consulta médica	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Leucograma	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	02.02.02.039-8 - LEUCOGRAMA
VHS	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	02.02.02.015-0 - DETERMINAÇÃO DE VELOCIDADE DE HEMOSSIDIMENTAÇÃO (VHS)
Proteína C reativa	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	02.02.03.020-2 - DOSAGEM DE PROTEINA C REATIVA
Hemocultura	2	R\$ 11,49	R\$ 22,98	02.02.08.015-3 - HEMOCULTURA
Radiografia de tórax	2	R\$ 14,32	R\$ 28,64	02.04.03.013-7 - RADIOGRAFIA DE TÓRAX (PA + INSPIRAÇÃO + EXPIRAÇÃO + LATERAL)
TC de tórax	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX
Eletrocardiograma	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Cultura de urina	1	R\$ 10,25	R\$ 10,25	02.02.08.012-9 - CULTURA PARA BACTERIAS ANAEROBICAS
CUSTO TOTAL			R\$ 258,23	
Dispneia				
Consulta médica	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Espirometria	2	R\$ 6,36	R\$ 12,72	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Fisioterapia	10	R\$ 4,67	R\$ 46,70	02.02.02.039-8 - LEUCOGRAMA
CUSTO TOTAL			R\$ 89,42	
Anemia	1	R\$ 413,41	R\$ 413,41	03.03.02.003-2 - TRATAMENTO DE ANEMIA APLASTICA E OUTRAS ANEMIAS
Trombose venosa profunda	1	R\$ 322,48	R\$ 322,48	03.03.06.029-8 - TRATAMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA
Pneumonia	1	R\$ 582,42	R\$ 582,42	03.03.14.015-1 - TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE)

Fonte: Relatório do demandante

ANEXO 6. Dados de probabilidade de ocorrência dos eventos adversos considerados no modelo

Evento adverso (%)	CFA/AZA	Rituximabe
Anemia	0,035	0,035
Leucopenia	0,035	0,023
Trombose venosa profunda	0,012	0,000
Dispneia	0,012	0,000
Pneumonia	0,024	0,023

Fonte: Relatório do demandante

ANEXO 7. Impacto orçamentário realizado pelo demandante

	Cenário Referência	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2022	R\$ 1.304.572,84	R\$ 5.239.188,16	R\$ 3.934.615,31
2023	R\$ 1.313.412,94	R\$ 5.274.690,13	R\$ 3.961.277,20
2024	R\$ 1.321.915,78	R\$ 5.308.837,71	R\$ 3.986.921,93
2025	R\$ 1.330.081,22	R\$ 5.341.630,26	R\$ 4.011.549,04
2026	R\$ 1.337.899,34	R\$ 5.373.027,97	R\$ 4.035.128,63
TOTAL	R\$ 6.607.882,13	R\$ 26.537.374,24	R\$ 19.929.492,11



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136