

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

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 do Ministério da Saúde. 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 de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar - CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patrícia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

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

O que é a vasculite?

A vasculite é uma inflamação com ou sem morte (necrose) das células da parede de vasos sanguíneos. Pode incluir vasos de diferentes calibres em qualquer órgão ou sistema do corpo humano. Classifica-se conforme:

- a) a causa da doença;
- b) a origem; e
- c) o tipo, se é geral (em todos os sistemas) ou em um único órgão.

Atualmente, as vasculites são identificadas principalmente com base no calibre dos vasos sanguíneos afetados.

As manifestações clínicas das vasculites são diagnosticadas por meio da combinação dos sinais e sintomas com os exames complementares específicos. As vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA) são sistêmicas e necrosantes. Elas acometem principalmente pequenos vasos, gerando um processo inflamatório neles, que pode resultar no seu enfraquecimento e ruptura.

Apesar dos esforços nacionais e internacionais para auxiliar no diagnóstico e tratamento das vasculites, elas ainda têm impacto considerável na mortalidade prematura, na qualidade de vida e na situação financeira de pessoas com essa condição de saúde.

As VAA ocorrem de 300 a 421 a cada um milhão de indivíduos. A VAA do tipo poliangeíte microscópica (MPA) predomina em países asiáticos, já a do tipo granulomatose com poliangeíte (GPA), em países com a população de ascendência europeia, sendo sua incidência menor quanto mais próximo à linha do equador. A VAA é raramente observada em crianças. Ela atinge de maneira muito próxima a homens e mulheres. No Brasil, há leve predominância de ocorrência em pessoas do sexo feminino e a idade média de diagnóstico é por volta de 41,9 anos para GPA, e de 47,6 anos para MPA.

**cerca de 400 a cada
1 milhão de pessoas**



Como os pacientes com vasculite são tratados no SUS?

Atualmente, não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a VAA, tampouco existem critérios de diagnóstico validados. Portanto, o diagnóstico padrão ouro de GPA e MPA se baseia no exame histopatológico de biópsia (avaliação dos tecidos e órgãos acometidos) e de testes sorológicos para os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

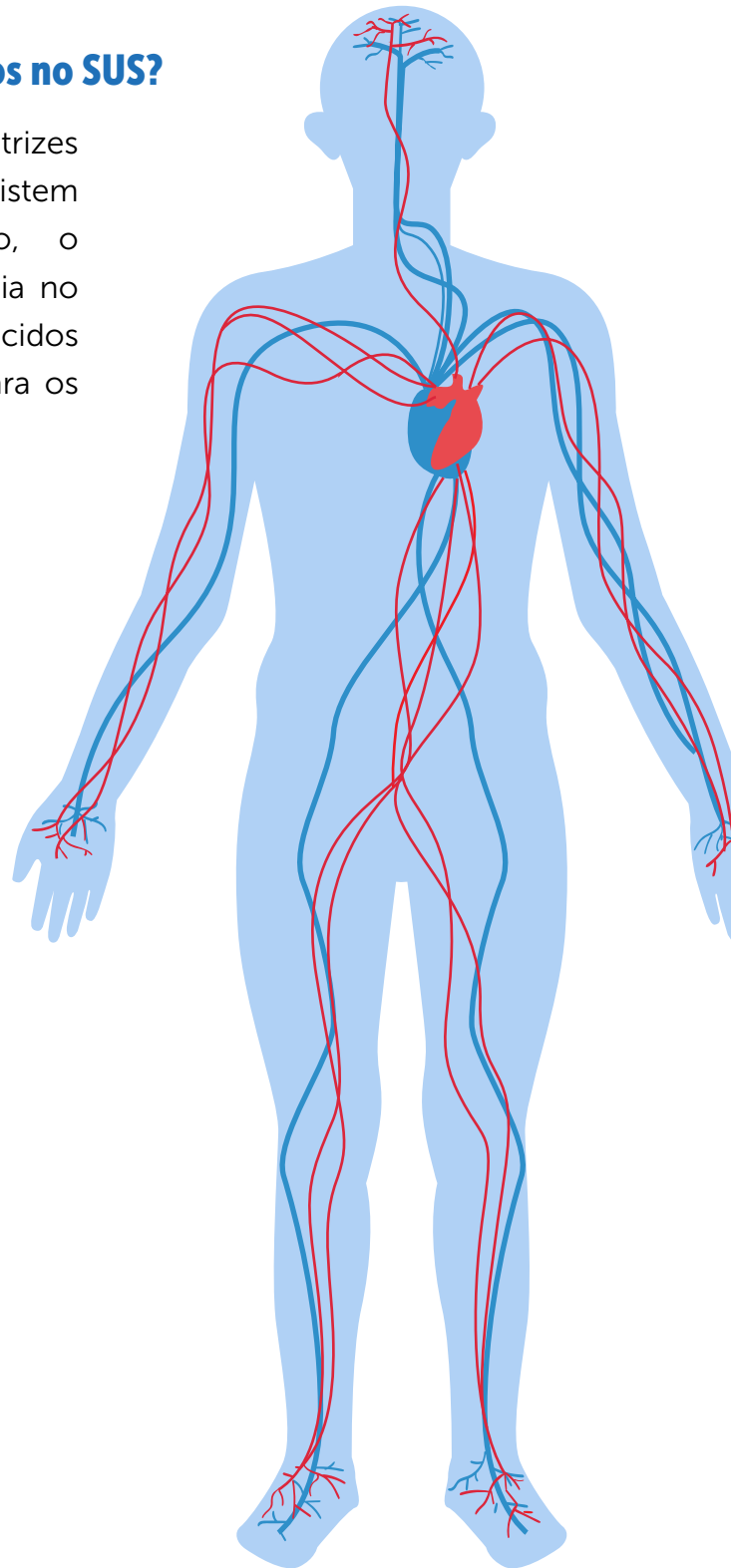
A detecção dos anticorpos também é uma forma de diagnosticar a GPA e MPA. Ela pode ser feita por meio de imunofluorescência indireta ou por ensaios de fase sólida. A presença dos anticorpos do tipo C-ANCA e P-ANCA, em geral, está associada ao diagnóstico de GPA e MPA, respectivamente. Outros padrões de anticorpos eventualmente detectados podem estar relacionados a outros fatores, como doenças inflamatórias, hepatite autoimune e uso de drogas ilícitas.

Medicamento analisado: Rituximabe

A Sociedade Brasileira de Reumatologia demandou a avaliação da incorporação do rituximabe para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de vasculite associada a anticorpos, classificados como granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (MPA), ativa e grave.

Na bula aprovada pela Anvisa, o rituximabe é indicado para o tratamento de pacientes com linfoma não-Hodgkin, artrite reumatoide, leucemia linfóide crônica, granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica e pênfigo vulgar moderado a grave. O medicamento consiste em uma solução para diluição e é administrado por infusão intravenosa.

As evidências clínicas usaram estudos que compararam o rituximabe (RTX) à ciclofosfamida



(CICLO). Em pacientes com VAA ativa e grave, o RTX não é inferior à CICLO oral. A combinação de CICLO intravenosa e RTX intravenoso não apresentou vantagens quando comparada ao uso de CICLO intravenosa sozinha com o uso de azatioprina em seguida.

Para pacientes com reincidência da doença, o RTX intravenoso apresentou superioridade comparado à CICLO, quando se analisa a regressão completa da doença e a redução do uso de prednisona em 6 meses. A superioridade se verifica porque, no estudo, em 67% dos pacientes que utilizaram RTX foi observado este resultado, ao passo que o mesmo desfecho só foi observado em 42% dos pacientes que utilizaram CICLO e depois azatioprina. O RTX também foi superior aos 6 meses e 12 meses de estudo, quando comparado com o tratamento CICLO+azatioprina+glicocorticoides, mas agora é para o desfecho regressão da vasculite recidivante associada ao MPA e GPA. No entanto, essa mesma superioridade não foi detectada aos 18 e aos 24 meses de tratamento.

A avaliação econômica observou o custo-utilidade para pacientes com reincidência da doença, considerando o efeito de remissão completa e redução de glicocorticoides aos 6 meses. A diferença de custo é de R\$ 1.254,91, com aumento de gasto de R\$ 5.085,49 por QALY.

A análise de impacto orçamentário realizada pelos técnicos avaliou dois cenários: um de prevalência de GPA e MPA de 0,0041%, com base em dados epidemiológicos da América do Sul, e outro com dados parciais do território brasileiro. O impacto orçamentário apresentou um aumento que variou de R\$ 4.792.636,63 a R\$ 25.855.013,14. A análise realizada pelo demandante considerou um grupo populacional intermediário e chegou ao impacto incremental de R\$ 19.929.492,11.

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, a doença progrediu e ela teve um ataque de isquemia 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 consideraram 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 [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao 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.

Esse tema foi discutido durante a 116ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 14, 15 e 16 de março de 2023. Na ocasião, os membros do Comitê consideraram que é preciso rever os estudos econômicos e orçamentários, levando em conta a necessidade de alterar o medicamento usado como comparador nas análises (ciclofosfamida oral), uma vez que os pacientes têm acesso a ele por meio de infusão e não por via oral.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 5, durante 20 dias, no período de 06/04/2023 a 25/04/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

A Consulta Pública nº 05 foi realizada entre os dias 06 e 25 de abril de 2023 e recebeu 113 contribuições técnico-científicas e 56 de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde, organização da sociedade civil e pessoas interessadas. 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.

As contribuições técnico-científicas destacaram alguns pontos, tais como: (1) a Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) da tecnologia já firmada em 2020, ampliando o acesso da população; (2) o aumento no custo de utilização da ciclofosfamida intravenosa por necessidade de recursos adicionais; (3) o fato de que a ciclofosfamida pode ser tóxica quando acumulada no organismo ao longo do tempo; e (4) a ausência de resposta ao tratamento com ciclofosfamida em cerca de 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 da possível incorporação do rituximabe, agora em comparação com a ciclofosfamida intravenosa, o custo adicional para o uso do medicamento avaliado passou de R\$ 1.254,91 para R\$ 1.057,93, o que corresponde a um investimento de R\$ 4.287,24 por ano de vida com qualidade. Com base nisso, chegou-se a uma nova estimativa de impacto orçamentário para os cofres públicos na casa de R\$ 3.744.189,65 no primeiro ano e R\$ 18.964.953,93 após cinco anos.

Já as contribuições de experiência ou opinião, de modo geral, demonstraram que os participantes com experiência no uso do rituximabe viram como principal efeito positivo a sua efetividade no controle da doença e remissão dos sintomas das vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave. Como o principal ponto negativo da experiência com o medicamento, destacou-se a dificuldade de acesso ao rituximabe no Sistema Único de Saúde.

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 recomendou, por unanimidade, 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 tal, o Comitê levou em consideração as novas análises econômicas realizadas, bem como os elementos apresentados sobre a gravidade das VAAs, a toxicidade relacionada ao acúmulo da ciclofosfamida no organismo e as limitações na assistência oferecida no SUS aos pacientes que enfrentam recidivas da doença. Além disso, apesar de a ciclofosfamida ser reconhecidamente eficaz no tratamento desses pacientes, uma parcela importante deles não responde ao tratamento com o medicamento.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do 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, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).