



Brasília, DF | Maio 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Rituximabe
para o tratamento da síndrome nefrótica
em Crianças e Adolescentes



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2025 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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 TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP – NATS/HC UNICAMP

Monitoramento do horizonte tecnológico

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

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Patente

Munique Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

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

Melina Sampaio de Ramos Barros

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Andrea Brígida de Souza

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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 da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Sumário

| | |
|---|----|
| Marco Legal | 3 |
| Avaliação de Tecnologias em Saúde | 4 |
| Sumário | 5 |
| 1. APRESENTAÇÃO | 7 |
| 2. CONFLITO DE INTERESSES | 7 |
| 3. RESUMO EXECUTIVO | 8 |
| 4. INTRODUÇÃO | 10 |
| 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença | 10 |
| 4.2. Classificação da síndrome nefrótica | 10 |
| 4.3. Tratamento recomendado | 12 |
| 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA | 13 |
| 5.1. Preço proposto das tecnologias | 15 |
| 5.2. Custos do tratamento | 16 |
| 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 16 |
| 6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia | 16 |
| 6.1.1. Número de recaídas em 6 meses | 16 |
| 6.1.2. Número de pacientes com recaídas em 6 meses | 17 |
| 6.1.3. Número de recaídas em 12 meses | 18 |
| 6.1.4. Número de pacientes com recaídas em 12 meses | 18 |
| 6.1.5. Taxa de resposta parcial | 19 |
| 6.1.6. Dose cumulativa de corticoide | 19 |
| 6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia | 19 |
| 6.2.1. Eventos adversos | 19 |
| 6.2.2. Eventos adversos graves | 20 |
| 6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE) | 20 |
| 6.4. Balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis | 22 |
| 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS | 23 |
| 7.1. Avaliação econômica | 23 |
| 7.1.1. Tipo de análise | 23 |
| 7.1.2. População-alvo | 23 |
| 7.1.3. Perspectiva de análise | 23 |
| 7.1.4. Alternativas comparadas | 23 |
| 7.1.5. Horizonte temporal | 23 |
| 7.1.6. Medidas de efetividade | 23 |
| 7.1.7. Estimativa de recursos e custos | 24 |
| 7.1.8. Moeda | 24 |

| | | |
|---------|--|----|
| 7.1.9. | Modelo escolhido | 24 |
| 7.1.10. | Pressupostos do modelo | 25 |
| 7.1.11. | Análises de sensibilidade..... | 25 |
| 7.1.12. | Resultados | 25 |
| 7.1.13. | Limitações..... | 26 |
| 7.2. | Impacto orçamentário | 26 |
| 7.2.1. | Perspectiva de análise | 26 |
| 7.2.2. | Horizonte temporal | 26 |
| 7.2.3. | Custos considerados..... | 26 |
| 7.2.4. | População | 27 |
| 7.2.5. | Cenários e participação de mercado (<i>market share</i>) | 27 |
| 7.2.6. | Resultados | 27 |
| 8. | ACEITABILIDADE | 28 |
| 9. | IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE | 28 |
| 10. | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 28 |
| 11. | RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS..... | 29 |
| 12. | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 30 |
| 13. | PERSPECTIVA DO PACIENTE | 30 |
| 14. | DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC | 30 |
| 15. | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC | 30 |
| | REFERÊNCIAS | 31 |
| | APÊNDICE 1 | 36 |
| | ANEXO 1 - SÍNTese DE EVIDêNCIAS | 39 |
| | ANEXO 2 -AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 82 |
| | ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 98 |

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação se refere à avaliação da incorporação do rituximabe para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes refratárias aos tratamentos anteriores, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS), em decorrência da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do MS. Os estudos que compõem este Relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Unicamp (NATS/HC Unicamp) em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do rituximabe, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rituximabe

Indicação: Tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticodependente (SNCD) e síndrome nefrótica com recaída frequente (SNRF), não respondedores aos tratamentos anteriores, em monoterapia e/ou associado a corticoide e/ou a inibidor de calcineurina (CNI) ou ciclofosfamida (CPM) em monoterapia e/ou associado a corticoide.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A síndrome nefrótica (SN) caracteriza-se clinicamente pela presença de elevada quantidade de proteínas na urina, resultando em baixos níveis de albumina no sangue, o que leva ao aumento nos níveis de lipídios, edema e diversas complicações que podem, eventualmente, levar à doença renal terminal em pacientes pediátricos. A proteinúria ocorre devido ao aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular e pode ser dividida em primária, quando resulta de lesão intrínseca nos rins (podocitopatia), e secundária, quando associada a infecções congênitas, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistêmico, neoplasias ou efeitos tóxicos de medicamentos. A síndrome nefrótica primária (SNP) representa 90% dos casos diagnosticados em crianças antes dos dez anos de idade e após essa idade, ela corresponde a aproximadamente 50% dos casos. A classificação da SN é feita com base na resposta à terapia inicial com corticoide (remissão completa, remissão parcial, recaída, recaída frequente (SNRF), recaída infrequente, corticodependência) e pela classificação dos pacientes de acordo com sua resposta à terapia farmacológica (síndrome nefrótica corticossensível (SNCS), síndrome nefrótica corticorresistente (SNCR), síndrome nefrótica com resistência secundária a corticoide, respondedor tardio, síndrome nefrótica corticodependente (SNCD), SNCR e respondedor a CNI [tacrolimo (TAC) ou ciclosporina (CsA)], SNCR e resistente a CNI (TAC ou CsA) e SNCR e multirresistente a outros medicamentos). Aproximadamente 85% dos pacientes experimentam redução da proteinúria após o tratamento com corticoides e cerca de metade das crianças alcança a remissão em até oito dias e a maioria em até quatro semanas após o primeiro episódio. A SN frequentemente resolve espontaneamente após a puberdade. No entanto, em 15% a 25% dos casos podem persistir e progredir até a idade adulta. Para as crianças e adolescentes com SNRF e SNCD, além do uso de corticoide, considera-se a utilização de ciclofosfamida e CsA, sendo que estes os medicamentos devem ser iniciados com o paciente em remissão da doença. O TAC é indicado para pacientes que desenvolvem eventos adversos à ciclosporina.

Pergunta: O rituximabe (RTX) em monoterapia e/ou associado a corticoide ou a outros medicamentos é mais eficaz e seguro que CsA, TAC ou CPM com ou sem corticoide no tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica que não responderam aos tratamentos anteriores?

Evidências clínicas: Foram incluídos 18 estudos, sendo cinco revisões sistemáticas, nove ensaios clínicos randomizados e quatro estudos observacionais. Os resultados foram sintetizados por meta-análise e apresentados de forma narrativa. O risco de recaídas em 6 meses foi menor nos pacientes que receberam RTX quando comparado aos outros esquemas de tratamento ($RR = 0,23$; IC de 95%: 0,12 a 0,48; $I^2 = 56\%$, 8 ECR, 434 participantes) entretanto não houve diferença quanto ao número de recaídas em 6 meses ($DM = -0,63$; IC de 95%: -1,41 a 0,16; $I^2 = 72\%$, 2 ECR, 84 participantes). O risco de recaídas em 12 meses também foi menor no grupo que recebeu RTX, comparado aos outros tratamentos ($RR = 0,48$; IC de 95%: 0,35 a 0,78; $I^2 = 67\%$, 7 ECR, 365 participantes), embora também pareça não haver diferença quanto ao número de recaídas em 12 meses ($DM = -0,56$, IC de 95%: -1,08 a -0,04; $I^2 = 75\%$, 5 ECR, 213 participantes). A taxa de resposta parcial não apresentou diferenças significativas entre os pacientes que receberam RTX e CE comparado com aqueles que receberam CNI e CE ($RR = 1,60$; IC de 95%: 0,62 a 4,13; 1 ECR, 44 participantes). Quanto à dose cumulativa de corticoide, os pacientes que receberam RTX apresentaram redução da dose cumulativa de corticoide ($DM = -0,15$; IC de 95%: -0,21 a -0,09; $I^2 = 66\%$, 6 ECR, 335 participantes). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para eventos adversos e eventos adversos graves.

Avaliação econômica: Foi realizada análise de custo-efetividade utilizando um modelo de transição de estados de Markov em ciclos de 6 meses com três estados de saúde (remissão, recaída e morte). As crianças entraram no modelo com 9 anos e foram acompanhadas até os 18 anos. Nesta análise, os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) foram considerados como desfecho primário. O uso do RTX associado a CE ou a CE e CsA foi dominante quando comparado ao CE e CsA.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Análise de impacto orçamentário: A análise do impacto orçamentário estimou a população a partir da demanda epidemiológica, com horizonte temporal de cinco anos. Foram considerados os custos médicos diretos de aquisição dos medicamentos, exames laboratoriais, acompanhamento ambulatorial e hospitalizações. Foi considerado market share crescente de 10% a 70% para o comparador RTX associado ao CNI e CE e mantido em 10% para o comparador RTX e CE. Nesta análise, a incorporação do RTX levaria a economia de R\$1.674.950.

Recomendações internacionais: Não foram identificadas recomendações sobre o uso do RTX para tratamento de SN em crianças e adolescentes nas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde da Inglaterra (NICE), do Canadá (CDA-AMC), da Escócia (SIGN), de Portugal (INFARMED) e da Austrália (PBAC).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi detectada uma tecnologia para compor o esquema terapêutico de crianças e adolescentes portadores da síndrome nefrótica primária. O obinutuzumabe está em fase 3 de pesquisa clínica, recrutando pacientes com idade entre 6 e 25 anos.

Considerações finais: Foram incluídos 18 estudos para avaliar eficácia, efetividade e segurança, com evidência geralmente de moderada a muito baixa certeza. A comparação de RTX associado a CNI e CE demonstrou menor risco de recaídas, sem diferença quanto aos EA e EAG. A análise econômica indicou que o uso do RTX associado a CE ou a CE e CsA foi dominante quando comparado ao CE e CsA. O impacto orçamentário projetado foi de - R\$2.065.941 em cinco anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 31/2025 esteve aberta durante o período de 1º a 10/04/2025 e apenas uma pessoa se inscreveu. Contudo, verificou-se que o inscrito não atendia às especificidades desta Chamada e a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. Foi identificada uma representante, que realizou o processo preparatório, mas não pôde participar no dia da reunião da Conitec.

Discussão preliminar da Conitec: A proposta de inclusão do Rituximabe (RTX) no PCDT da Síndrome Nefrótica em crianças e adolescentes visa reduzir o uso prolongado de corticoides e seus efeitos adversos. O RTX foi apontado como opção de terceira linha, de forma complementar e em associação aos demais medicamentos imunossupressores, desde que o paciente atenda critérios clínicos específicos (CD20+, IgG normais e ausência de infecção grave), com monitoramento dos níveis de linfócitos B. Em casos de recaída antes da recuperação dos linfócitos, o micofenolato (MMF) deve ser usado como alternativa. As indicações e restrições do RTX serão detalhadas no PCDT, caso sua incorporação seja aprovada.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 140ª Reunião Ordinária realizada em 07/05/2025, deliberaram, por unanimidade, pela submissão da matéria à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do rituximabe para o tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticodependente e recaída frequente. Considerou-se a possibilidade de oferecer alternativas terapêuticas ao tratamento padrão, de forma complementar e em associação, para as crianças e adolescentes que não respondem ou são intolerantes aos medicamentos já disponíveis.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada clinicamente pela presença de elevada quantidade de proteínas na urina, resultando em baixos níveis de albumina no sangue, o que leva ao aumento nos níveis de lipídios, edema e diversas complicações que podem, eventualmente, levar à doença renal terminal em pacientes pediátricos^{1,2}.

A proteinúria ocorre devido ao aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular e pode ser dividida em duas categorias: primária, quando resulta de lesão intrínseca nos rins (podocitopatia), e secundária, quando associada a outras condições como infecções congênitas, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistêmico, neoplasias ou efeitos tóxicos de medicamentos. A síndrome nefrótica primária (SNP) representa 90% dos casos diagnosticados em crianças antes dos dez anos de idade, enquanto, após essa idade, ela corresponde a aproximadamente 50% dos casos^{3,4}. A SNP é mais comum em meninos até a adolescência, mas após essa fase de desenvolvimento, não há diferença significativa entre os sexos^{3,4}.

A incidência da doença pode variar de acordo com o país ou a etnia, com estimativas que variam de 1,15 a 16,9 casos a cada 100.000 crianças⁵. Uma revisão sistemática com meta-análise estimou que a incidência da SN é de 2,92 casos a cada 100.000 crianças por ano, tornando-a a doença glomerular crônica mais comum na infância⁶. Embora não tenham sido encontrados dados específicos sobre a incidência da SN na população brasileira, informações disponíveis no repositório da Rede Brasileira de Síndrome Nefrótica na Infância (REBRASNI), com base em levantamentos realizados em dois centros de tratamento no Estado de São Paulo nos anos de 2017 e 2018, revelaram que 454 pacientes, com idades entre 0 e 18 anos, estavam em acompanhamento. A mediana da idade de início da SN foi de 3,1 anos, variando de 0,3 a 14,9 anos, com a maioria dos pacientes sendo do sexo masculino (57,3%) e de origem caucasiana (76,9%). Cerca de 20% dessas crianças foram diagnosticadas com SN corticorresistente (SNCR), e entre essas, 34,5% desenvolveram doença renal terminal¹.

Os primeiros sinais clínicos da SN incluem edema em pálpebras, órgãos genitais (grandes lábios ou bolsa escrotal) e em membros inferiores. Nos casos mais graves, pode surgir edema generalizado (anasarca), acompanhado de ascite (acúmulo de líquido na cavidade abdominal) e derrame pleural e pericárdico⁷. O diagnóstico da SN é estabelecido com base na presença de todos os critérios clínicos e laboratoriais descritos no Quadro 1⁸⁻¹¹. É importante excluir causas secundárias da SN, como outras doenças que afetam os glomérulos renais, infecções e neoplasias (Brasil 2018).

4.2. Classificação da síndrome nefrótica

A classificação das crianças e adolescentes com SN é feita com base na resposta à terapia inicial com corticoides, conforme os critérios de monitoramento terapêutico apresentados no Quadro 2, e pela classificação dos pacientes de acordo com sua resposta à terapia farmacológica, como detalhado no Quadro 3. Aproximadamente 85% dos pacientes

experimentam redução da proteinúria após o tratamento com corticoides^{9,10}, e cerca de metade das crianças alcança a remissão em até oito dias, com a maioria atingindo essa condição em até quatro semanas após o primeiro episódio³.

Quadro 1: Critérios clínicos e laboratoriais da síndrome nefrótica primária.

| Sinais e sintomas | Critérios clínicos e laboratoriais |
|-----------------------|--|
| Edema | Sinais clínicos de edema, como aumento de peso, sinal de Godet* positivo (ex. membros, dorso, face), entre outros. |
| Proteinúria nefrótica | Proteinúria acima de 50 mg/Kg/dia ou acima de 40 mg/m ² /h ou acima de 3,5 g/24h/1,73m ² ou índice de proteinúria/creatinina 2 (mg/mg) ou 3 cruzes de proteína na tira reagente de uranálise |
| Hipoalbuminemia | Albumina sérica < 3,0 g/dL |
| Hiperlipidemia | Colesterol total igual ou acima de 240 mg/dL ou triglicerídeos igual ou acima de 200 mg/dL |

Fonte: Brasil 2018⁸, Rovin et al. 2021⁹, Trautmann et al. 2020¹⁰ e 2023¹¹.

Quadro 2: Critérios para monitoramento terapêutico.

| Resposta | Definição |
|---------------------|---|
| Remissão completa | Razão proteína/creatinina ≤ 0,2 mg/mg na primeira urina da manhã ou < 100 mg/m ² na urina de 24 h, ou ausência de proteinúria ou traços (tira reagente de uranálise/urina I em três dias consecutivos) |
| Remissão parcial | Razão proteína/creatinina > 0,2 mg/mg e < 2 mg/mg na primeira urina da manhã e albumina sérica ≥ 3 g/dL (se disponível) |
| Recaída | Recorrência da proteinúria nefrótica (3 cruzes de proteína na tira reagente de uranálise por três dias consecutivos com ou sem edema) |
| Recaída frequente | Duas ou mais recaídas em seis meses do início da doença ou três ou mais recaídas em 12 meses |
| Recaída infrequente | Menos de duas recaídas em seis meses após remissão inicial ou menor de três recaídas em 12 meses |
| Corticodependência | Recaída durante ou até 14 dias após o uso de altas doses de prednisona (1,5 a 2,0 mg/kg/dia) |

Fonte: Adaptado de Rovin et al. 2021⁹, Trautmann et al. 2020¹⁰ e 2023¹¹.

A SN é uma condição crônica que tende a seguir um curso de recaídas e remissões, frequentemente resolvendo-se espontaneamente após a puberdade. No entanto, em 15% a 25% dos casos, a SN pode persistir e progredir até a idade adulta⁹. O tratamento de pacientes que não respondem ao uso de corticoides é complexo devido à natureza heterogênea da etiologia da doença, à ausência de remissão após terapia imunossupressora, às complicações associadas à toxicidade

dos medicamentos, às infecções, à ocorrência de trombose, ao risco de progressão para a doença renal terminal e à possibilidade de recorrência da doença após o transplante renal¹⁰.

Quadro 3: Classificação da síndrome nefrótica primária conforme a resposta à terapia farmacológica.

| Classificação | Definição |
|---|---|
| SN corticossensível (SNCS) | Remissão completa dentro de quatro semanas do início da terapia com corticoide na dose padrão. |
| SN corticorresistente (SNCR) | Falha em alcançar a remissão completa após quatro semanas de terapia com corticoide, desde que tenha havido aderência adequada e nenhuma intercorrência durante a corticoterapia (infecções de vias aéreas, diarreia ou outras infecções) |
| SN com resistência secundária a corticoide | Paciente sensível a corticoide após a terapia inicial, com falha terapêutica ao corticoide na recaída. |
| Respondedor tardio | Remissão completa em seis semanas do início do tratamento. |
| SN corticodependente (SNCD) | Duas recaídas consecutivas durante a terapia com altas doses de corticoide (1,5 a 2,0 mg/kg/dia em dias consecutivos ou em dias alternados) ou dentro de 15 dias após descontinuação da terapia com alta dose de corticoide. Pacientes com recaída durante ou até 14 dias após baixas doses de manutenção, NÃO são córtico-dependentes. |
| SNCR e respondedor a inibidores de calcineurina | Remissão parcial após seis meses de tratamento e/ou remissão completa após 12 meses de tratamento com inibidor de calcineurina em doses adequadas. |
| SNCR e resistente a inibidores de calcineurina | Ausência de remissão parcial após seis meses de tratamento com inibidor de calcineurina em doses adequadas. |
| SNCR e multirresistente a outros medicamentos | Ausência de remissão completa após 12 meses de tratamento com dois medicamentos poupadões de corticoides com mecanismos de ação distintos. |

Fonte: Adaptado de Rovin et al. 2021⁹; Noone et al. 2018⁵ e Trautmann et al. 2023¹¹.

Legenda: SN = síndrome nefrótica.

4.3. Tratamento recomendado

No tratamento inicial, recomenda-se o uso de corticoides, que resultará em remissão da proteinúria em cerca de 85% dos pacientes. Para crianças e adolescentes a **prednisona** é administrada em dose única, pela manhã, seguindo a recomendação de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia por **quatro semanas** em dias consecutivos seguido por 40 mg/m²/em dias alternados por mais **quatro semanas ou** 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia por **seis semanas** em dias consecutivos seguido por 40 mg/m²/em dias alternados por mais **seis semanas**. A opção por seis semanas é sugerida para crianças com idade inferior a 6 anos de idade, e quando a negativação da proteinúria não ocorre até o sétimo dia de tratamento. Após o tratamento inicial, a recorrência da doença poderá ser classificada em recaída infrequente e recaída frequente (Quadro 2)^{9,11}.

Para as crianças e adolescentes com SNCS, recaídas frequentes e SNCD, além do uso de corticoide, o PCDT publicado em 2018 considera a utilização de ciclofosfamida e ciclosporina para os pacientes com recaída frequente, sendo

que os medicamentos devem ser iniciados com o paciente em remissão da doença. Recomenda-se a administração da **prednisona**, 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia (máximo 60 mg/dia) até o desaparecimento da proteinúria por três dias, uma vez ao dia pela manhã. Após a dose da prednisona é reduzida para 40 mg/m²/48h ou 1,5 mg/kg/48h por quatro semanas. A **ciclofosfamida** pode ser administrada por via oral, na dose de 2 mg/kg/dia, por 12 semanas e para a **ciclosporina** recomenda-se a dose de 150 mg/m² ou 6 mg/kg/dia VO (2 doses diárias) e manter o nível sérico de vale entre 100-200ng/mL⁸.

Para os pacientes com SNCR, as diretrizes atuais recomendam o uso da ciclosporina e do tacrolimo. O uso de ciclofosfamida não está recomendado pelo PCDT atual para crianças e adolescentes com SNCR. A **ciclosporina** é recomendada em associação com a prednisona, por contribuir para a não progressão para insuficiência renal^{8,12}. O esquema terapêutico recomendado é de 100-150 mg/m² ou 4-6 mg/kg/dia (duas doses diárias), com o objetivo de manter o nível sérico de vale entre 150-200 ng/mL nos primeiros seis meses e entre 100-150 ng/mL após seis meses, associada a prednisona, via oral, 30 mg/m²/dia por 30 dias e 30 mg/m²/48 h durante os cinco meses subsequentes. O **tacrolimo** é indicado para pacientes que desenvolvem eventos adversos a ciclosporina (nefrotoxicidade, hipertricose e hiperplasia gengival) (Brasil 2018), na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia (duas doses diárias). Se houver remissão parcial o tacrolimo deverá ser mantido por 12 meses e se não houver resposta após três a seis meses com as doses recomendadas e nível sérico adequado, deve-se suspender o tratamento⁸.

O **rituximabe (RTX)** é citado pelas diretrizes atuais, mas não há uma recomendação clara para o uso dos mesmos, além disso, estes medicamentos não possuem indicação aprovada junto à Anvisa para uso em crianças e adolescentes com SN⁸.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O RTX é um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno transmembrana CD20 expresso nos linfócitos B, levando a consequente lise e depleção dos linfócitos B, podendo ser eficaz em pacientes com SNCD ou dependentes de CNI, e utilizado para reduzir o uso de um ou mais agentes imunossupressores¹³. Na prática clínica, o RTX é considerado para crianças não respondedoras aos tratamentos anteriores e com eventos adversos graves associados aos múltiplos agentes imunossupressores⁹. De acordo com revisão sistemática, incluindo ensaios clínicos abertos, o RTX associado ou não aos corticoides, aumentou o tempo de remissão e permitiu a diminuição ou suspensão da dose de um ou mais imunossupressores¹⁴. Entretanto, devido a heterogeneidade entre os estudos (pacientes, tratamento anterior, dosagem e frequência da terapia com RTX), o esquema posológico para crianças com SNCD e SNRF não foi estabelecido (baixas doses versus altas doses, dose única versus múltiplas administrações)^{13,14}. As demais características do RTX estão descritas no **Quadro 4**.

Quadro 4: Ficha com descrição técnica da tecnologia.

| | |
|---|--|
| Tipo | Medicamento |
| Princípio ativo | Rituximabe |
| Nomes comerciais | Mabthera® Riximyo® Bio-Manguinhos Rituximabe Ruxience® Truxima® Vivaxxia® |
| Apresentação | Solução para diluição para infusão nas concentrações 100 mg/10 mL e 500 mg/50 mL |
| Detentores dos registros | Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda. Fundação Oswaldo Cruz Pfizer Brasil Ltda. Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos Ltda. Libbs Farmacêutica Ltda |
| Fabricantes | Roche Sandoz Bio-Manguinhos Pfizer Celltrion Libbs |
| Indicação aprovada na Anvisa | Pacientes com Linfoma não Hodgkin, artrite reumatóide, leucemia linfóide crônica, granulomatose com poliangiti (Granulomatose de Wegener - GPA) e poliangiti microscópica (PAM), pênfigo vulgar moderado a grave. |
| Indicação proposta | Crianças e adolescentes com SNCD e SNRF, não respondedores aos tratamentos anteriores, associado ao corticoide ou CNI ou ciclofosfamida. |
| Posologia e forma de administração | <p>Doses recomendadas para população pediátrica (em outras condições clínicas)</p> <p>A dose recomendada de RTX para pacientes pediátricos, com idade entre 2 e 18 anos é de 375 mg/m² de superfície corpórea, uma vez por semana, por quatro semanas. Esta dose foi avaliada em pacientes com GPA e PAM graves. Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com doença renal, em hemodiálise ou diálise peritoneal.</p> <p>De acordo com a bula, o medicamento não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 2 anos, considerando a possibilidade de resposta imune inadequada às vacinas contra doenças infecciosas evitáveis prevalentes na infância (sarampo, caxumba, rubéola e poliomielite). Antes da terapia com RTX, as crianças devem ter as vacinas atualizadas com no mínimo quatro semanas antes da primeira dose.</p> <p>Diluição e armazenamento</p> <p>O preparo do RTX deve ser realizado utilizando agulha e seringa estéreis e os dispositivos de transferência de sistema fechado (<i>closed system transfer devices - CSTD</i>), não são recomendados devido a insuficiência de evidências sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto. O medicamento pode ser diluído em solução fisiológica 0,9% ou soro glicosado 5%, mantendo a concentração de 1-4 mg/mL. A solução se mantém estável por 24 horas entre 2 e 8 °C e por até 12 horas em temperatura ambiente.</p> <p>Via de administração</p> <p>O RTX deve ser administrado por infusão intravenosa (IV), em acesso exclusivo, para evitar interações com outros medicamentos. Não deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa em bolus.</p> |

| | |
|--------------------------|--|
| | <p>Pré-infusão Recomenda-se administrar medicamentos profiláticos pré infusão (30 a 60 minutos antes da infusão): analgésicos, antipiréticos (paracetamol) e anti-histamínico (difenidramina).</p> <p>Velocidade de administração <u>Primeira infusão</u> A velocidade inicial recomendada para a primeira infusão é de 50 mg/h. Posteriormente, essa velocidade poderá ser aumentada em 50 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h, correspondendo ao tempo total de administração de 4,25 horas.</p> <p><u>Infusões subsequentes</u> As infusões subsequentes poderão ser iniciadas a velocidade de 100 mg/h, com aumento de 100 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h, sendo o tempo total de administração de 3,25 horas.</p> <p>Monitoramento do paciente durante a administração As crianças devem ser monitoradas durante a administração do RTX. A infusão deve ser suspensa na ocorrência de reações relacionadas à infusão graus 3 e 4.</p> <p>Reações adversas Reações relacionadas à infusão foram observadas em mais de 50% dos pacientes em estudos clínicos, predominantemente observados durante a primeira infusão, entre a primeira e segunda hora de início da administração. Os sintomas incluem febre, calafrios e tremores. Outros sintomas menos comuns incluem rubor, angioedema, broncoespasmo, vômito, náusea, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação na garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispesia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. Cerca de 12% dos pacientes tiveram reações graves relacionadas à infusão (broncoespasmo e hipotensão). Em crianças, as reações relacionadas à infusão foram observadas em 60% dos pacientes.</p> |
| Patentes vigentes | BR112012005017 (formulação; vigência prevista até 10/09/2030); BR112014028600 (formulação; vigência prevista até 17/05/2033); BR112016014022 (formulação; vigência prevista até 17/12/2034); BR122021025085 (formulação; vigência prevista até 17/12/2034); BR122021025087 (formulação; vigência prevista até 17/12/2034); BR112018012341 (formulação; vigência prevista até 16/12/2036)* |

Fonte: Roche. Mabthera®. Rituximabe. Frasco com solução injetável [Internet]. 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/7270?nomeProduto=MABTHERA>

Bio-Manguinhos. Bio-Manguinhos Rituximabe. Rituximabe. Frasco com solução injetável [Internet]. 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1492681?nomeProduto=BIO-MANGUINHOS%20RITUXIMABE>

*Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

5.1. Preço proposto das tecnologias

O quadro abaixo mostra os preços propostos para cada medicamento.

Quadro 5: Preço proposto para as tecnologias consideradas neste relatório.

| Medicamento | Forma farmacêutica | Preço CMED PMVG 18% (R\$) * | Preço BPS (R\$) ** |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Rituximabe | Solução injetável 500mg/50mL | R\$ 5639,03 | R\$ 749,70 |
| Ciclosporina | Solução oral 100mg/mL | R\$ 292,21 | R\$ 217,14 |
| | Cápsula 25mg | R\$ 1,68 | R\$ 1,09 |
| | Cápsula 50mg | R\$ 3,37 | R\$ 2,37 |
| | Cápsula 100mg | R\$ 5,72 | R\$ 4,94 |
| Prednisolona | Solução oral 3mg/mL 60mL | R\$ 9,38 | R\$ 4,00 |
| Prednisona | Comprimido 5mg | R\$ 0,35 | R\$ 0,06 |
| | Comprimido 20mg | R\$ 0,86 | R\$ 0,14 |



Legenda: BPS – Banco de Preços em Saúde; CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG - preço máximo de venda ao governo. *Considerado o menor valor entre os medicamentos disponíveis em cada apresentação. **Considerada a mediana de preço. Fonte: CMED - <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>; Painel de preços em saúde - <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos/painel>. Acesso em 7 de abril de 2025.

5.2. Custos do tratamento

O custo do tratamento foi calculado considerando a superfície corporal média de crianças de 9 anos e os custos unitários descritos no Quadro 5. O Quadro 6 apresenta as doses e posologias dos medicamentos e o custo semestral do tratamento, baseado nos dados do BPS¹⁵.

Quadro 6: Custo semestral do tratamento.

| Medicamento | Posologia | Custo diário | Custo tratamento |
|---------------|---|--------------|------------------|
| Rituximabe | 375mg/m ² | - | R\$ 749,70 |
| Ciclosporina* | 150mg/m ² /dia, em 2 doses | R\$ 8,40 | R\$ 1.537,20 |
| Prednisona* | Recaída: 60mg/m ² /dia por 4 semanas, seguido de 40mg/m ² em dias alternados por 4 semanas, seguido por 0,2 mg/Kg/dia | - | R\$ 12,52 |
| | Remissão: 0,2mg/Kg/dia | R\$0,06 | R\$ 10,98 |

Legenda: *Considerada a mediana de preço utilizando as formas farmacêuticas em comprimido. Fonte: Painel de preços em saúde - <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos/painel>. Acesso em 7 de abril de 2025.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Visando responder à pergunta “O rituximabe em monoterapia e/ou associado a corticoide e outros medicamentos é mais eficaz e seguro que a ciclosporina, tacrolimo ou ciclofosfamida no tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica que não responderam aos tratamentos anteriores?”, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida. Os sete desfechos de interesse elencados foram divididos entre primários (críticos): número de recaídas em 6 e 12 meses; número de pacientes em recaídas em 6 e 12 meses; taxa de resposta parcial e; secundários (importantes): dose cumulativa de corticoide; eventos adversos e; eventos adversos graves. A partir da seleção de registros nas plataformas Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e Epistemonikos, foram incluídos 18 estudos, sendo cinco revisões sistemáticas^{16–20}, nove ensaios clínicos randomizados^{21–29} e quatro estudos observacionais^{30–33}. Os resultados foram sintetizados por meta-análise e apresentados de forma narrativa, sendo que os estudos que envolveram os CNI (CsA ou TAC) foram agrupados.

6.1.1. Número de recaídas em 6 meses

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

GOVERNO FEDERAL
BRAZIL
UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

16

As revisões sistemáticas incluídas neste PTC não reportaram o número de recaídas por pacientes em 6 meses¹⁶⁻

20.

Dois ensaios clínicos apresentaram os dados da média do número de recaídas por paciente e não houve diferença entre os grupos para este desfecho ($DM = -0,63$; IC de 95%: -1,41 a 0,16; $I^2 = 72\%$, 2 ECR, 84 participantes)^{23,26}. Na análise de subgrupos, o número de recaídas é menor quando o RTX foi associado a CNI e CE ($DM = -1,00$; IC de 95%: -1,52 a -0,48; 1 ECR, 44 participantes)²⁶.

Estudos observacionais

Em relação ao número de recaídas por paciente em 6 meses, não houve diferença entre os participantes que receberam RTX e CE e aqueles que receberam TAC e CE ($DM = -0,00$; IC de 95%: -0,45 a 0,45; 1 coorte retrospectiva, 23 participantes)³³.

6.1.2. Número de pacientes com recaídas em 6 meses

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Na análise do número de pacientes com recaída em 6 meses, houve redução do risco de recaída de 77% nos pacientes que receberam RTX ($RR = 0,23$; IC de 95%: 0,12 a 0,48; $I^2 = 56\%$, 8 ECR, 434 participantes)^{21-23,25-29}. Resultado semelhante foi identificado na revisão sistemática publicada por Larkins et al. (2024) ($RR = 0,22$; IC de 95%: 0,11 a 0,43; $I^2 = 44\%$, 5 ECR, 182 participantes)¹⁸.

Na análise de subgrupos, não houve diferença no risco de recaída em 6 meses quando o RTX associado ao CE foi comparado ao CNI associado ao CE ($RR = 0,30$; IC de 95%: 0,09 a 1,02; $I^2 = 61\%$, 4 ECR, 242 participantes)^{21-23,25}. Já quando a associação de RTX, CNI e CE foi comparada a CNI e CE, houve benefício da adição de RTX ao tratamento ($RR = 0,36$; IC de 95%: 0,20 a 0,65; $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 98 participantes)^{26,27}. Da mesma forma, houve benefício da associação de RTX a CE comparado a CE ou CPM com CE, respectivamente ($RR = 0,06$; IC de 95%: 0,01 a 0,27; $I^2 = 0\%$, 2 ECR, 60 participantes^{28,29} e $RR = 0,04$; IC de 95%: 0 a 0,58; 1ECR, 34 participantes²⁵.

Estudos observacionais

Não houve diferença entre os participantes que receberam RTX associado ao CNI e CE comparado a CNI e CE ($RR = 1,20$; IC de 95%: 0,26 a 5,53, $p = 0,815$; 1 coorte retrospectiva, 18 pacientes)³⁰. Da mesma forma, não houve diferença entre os participantes que receberam RTX com CE comparado a CPM e CE ($RR = 2,13$; IC de 95%: 0,39 a 1,55, $p = 0,380$; 1 ECNR, 46 participantes)³¹.

6.1.3. Número de recaídas em 12 meses

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

As revisões sistemáticas avaliadas neste PTC não reportaram este desfecho¹⁶⁻²⁰.

Não houve diferença entre os grupos para este desfecho no grupo que recebeu RTX associado a CE comparado a CNI e CE ($DM = -0,24$; IC de 95%: -0,86 a 0,39; $I^2 = 67\%$, 4 ECR, 152 participantes)^{21-23,25}. Já a associação de RTX com CNI e CE mostrou redução do número de recaídas em 12 meses quando comparado a CNI e CE ($DM = -1,50$; IC de 95%: -2,2 a -0,80; 1 ECR, 44 participantes)²⁶. Também houve benefício da associação de RTX e CE comparado a CPM e CE ($DM = -0,70$; IC de 95%: -1,10 a -0,30; 1 ECR, 34 participantes)²⁵. Na análise incluindo todos as comparações, a associação do RTX parece reduzir o número de recaídas em 12 meses ($DM = -0,56$; IC de 95%: -1,08 a -0,04; $I^2 = 75\%$, 5 ECR, 213 participantes)^{21-23,25,26}.

Estudos observacionais

Não houve diferença estatisticamente significativa para as comparações RTX associado a CNI e CE versus CNI e CE ($DM = -0,13$; IC de 95%: -0,86 a 0,60; 1 coorte retrospectiva, 18 pacientes)³⁰ e RTX associado a CE versus TAC e CE ($DM = -0,10$; IC de 95%: -0,96 a 0,76; 1 coorte retrospectiva, 23 pacientes)³³, quanto ao número de recaídas em 6 meses.

6.1.4. Número de pacientes com recaídas em 12 meses

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Houve redução do risco de recaída de 48% nos pacientes que receberam RTX ($RR = 0,52$; IC de 95%: 0,35 a 0,78; $I^2 = 67\%$, 7 ECR, 365 participantes)^{21-23,25,26,28,29}. A revisão sistemática publicada por Larkins et al. (2024) não demonstrou redução do risco de recaídas ($RR = 0,38$; IC de 95%: 0,13 a 1,09; $I^2 = 87\%$, 3 ECR, 108 participantes)¹⁸.

Nas análises de subgrupo, não houve diferença no número de pacientes com recaída em 12 meses quando o RTX associado a CE foi comparado a CNI e CE ($RR = 0,75$; IC de 95%: 0,37 a 1,50; $I^2 = 71\%$, 4 ECR, 244 participantes)^{21-23,25}. Já a associação de RTX, CNI e CE mostrou benefício quando comparada a CNI e CE ($RR = 0,57$; IC de 95%: 0,39 a 0,85; 1 ECR, 44 participantes)²⁶. Igualmente, houve benefício da associação de RTX e CE comparado a CE ou a CPM com CE ($RR = 0,26$; IC de 95%: 0,11 a 0,64; $I^2 = 40\%$, 2 ECR, 60 participantes)^{28,29} e $RR = 0,40$; IC de 95%: 0,21 a 0,78; 1 ECR, 34 participantes²⁵ (Figura 6). O estudo de Iijima et al. (2014) também mostrou benefício da associação de RTX com CE comparado a placebo e CE ($RR = 0,74$; IC de 95%: 0,56 a 0,97; 1 ECR, 48 participantes)²⁴.

Estudos observacionais

Os estudos observacionais não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes que receberam RTX comparado a outros esquemas terapêuticos^{30,31,33}.

6.1.5. Taxa de resposta parcial

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

A taxa de resposta parcial foi avaliada apenas em um ECR, onde a remissão parcial foi obtida em oito pacientes (36,4%) que receberam RTX e em cinco pacientes (22,7%) que receberam o tratamento usual com CE e CNI (RR = 1,60; IC de 95%: 0,62 a 4,13; 1 ECR, 44 participantes)²⁶.

Estudos observacionais

Também, apenas um estudo observacional reportou a taxa de resposta parcial e, entre os pacientes que receberam RTX, nenhum atingiu resposta parcial³².

6.1.6. Dose cumulativa de corticoide

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Houve redução da dose cumulativa de corticoide (mg/Kg/dia) no grupo que recebeu RTX (DM = -0,15; IC de 95%: -0,21 a -0,09; I² = 55%, 6 ECR, 335 participantes)^{21,23,25,26,28}. A redução da dose cumulativa de corticoide foi observada em todos os subgrupos avaliados.

Estudos observacionais

Dois estudos observacionais avaliaram a dose cumulativa de corticoide^{31,33} e um deles não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes que receberam RTX comparado a outros esquemas terapêuticos.

6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.2.1. Eventos adversos

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Três revisões sistemáticas não mostraram diferença estatisticamente significante entre os grupos^{17,18,20}.

Na análise do número de pacientes com EA não houve diferença estatística entre os grupos que receberam RTX ou outras intervenções (RR = 1,18; IC de 95%: 0,79 a 1,75; I² = 85%, 6 ECR, 342 participantes)^{21–23,26–28}. Maior incidência de EA entre os participantes que utilizaram RTX comparado a CE (RR = 31,0; IC de 95%: 2,02 a 475,12; 1 ECR, 30 participantes)²⁸ e placebo (OR = 0,082; IC de 95%: 0,010 a 0,681; I² = NR, 2 ECR, 84 participantes)¹⁶.

Os principais EA associados ao RTX foram reações infusoriais, com frequência que variaram de 45,5%^{23,26} a 79%²⁴. Outro EA reportado foi a ocorrência de infecções, com frequência de 31,8%²⁶ a 100%²³.

A ocorrência de EA também foi relatada pelos estudos observacionais, com um EA no grupo que recebeu RTX associado a CE ($n = 19$) comparado a sete EA no grupo que recebeu CPM e CE ($n = 27$)³¹. Já no estudo de Sinha et al. (2012) foram relatados três EA no grupo que recebeu RTX associado a CE ($n = 10$) comparado a um EA no grupo que recebeu TAC e CE ($n = 13$)³³.

6.2.2. Eventos adversos graves

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Na análise comparativa do número de pacientes com EAG não houve diferença entre os grupos que receberam RTX ou outras intervenções (RR = 0,84; IC de 95%: 0,37 a 1,90; $I^2 = 0\%$, 6 ECR, 342 participantes)^{21-23,26-28}. Uma revisão sistemática também não identificou diferenças na ocorrência de EAG (RR = 1,12; IC de 95%: 0,59 a 2,12; $I^2 = 9\%$, 3 ECR)²⁰. Os EAG reportados para os pacientes que utilizaram RTX foram desconforto torácico, broncoespasmo, dor epigástrica, urticária, influenza, otite média, neutropenia^{21,24}. Não houve relato de mortes associadas ao tratamento²¹⁻²⁹.

Estudos observacionais

Nenhum estudo observacional com comparador reportou a ocorrência de EAG³⁰⁻³³.

6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A avaliação da confiança na evidência foi analisada aplicando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)³⁴. Utilizou-se a comparação RTX associado a corticoide comparado a CNI e corticoide (Quadro 7) e RTX associado CNI e corticoide comparado a CNI e corticoide (Quadro 8).

Para a comparação RTX associado a corticoide comparado a CNI e corticoide (Quadro 7), a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para os desfechos número de pacientes com recaída em 6 meses (devido a imprecisão, risco de viés Ahn et al (2018)²¹ e Wang et al (2022)²⁵ e heterogeneidade) e número de pacientes com recaída em 12 meses (devido a imprecisão, heterogeneidade e alto risco de viés do estudo Ahn et al. (2018)²¹); moderada para número de recaídas em 6 meses (devido a imprecisão) e muito baixa para número de recaídas em 12 meses (devido a imprecisão, risco de viés Ahn et al (2018)²¹ e Wang et al (2022)²⁵ e heterogeneidade); e baixa para dose cumulativa de corticoide (heterogeneidade e possuem risco de viés que varia de algumas preocupações até alto risco para este desfecho), EA (imprecisão e possuem risco de viés que varia de algumas preocupações até alto risco para este desfecho) e EAG (imprecisão e possuem risco de viés que varia de algumas preocupações até alto risco para este desfecho).

Quadro 7: Avaliação da certeza da evidência da comparação rituximabe associado a corticoide comparado a inibidores de calcineurina e corticoide.

| Desfecho | Seguimento | Certeza |
|----------------------------------|------------|---------------------|
| Número de recaídas | 6 meses | ⊕⊕⊕○ Moderada |
| | 12 meses | ⊕○○○ Muito baixa |
| Número de pacientes com recaídas | 6 meses | ⊕○○○ Muito baixa |
| | 12 meses | ⊕○○○ Muito baixa |
| Dose cumulativa de corticoide | - | ⊕⊕○○ Baixa |
| Eventos adversos | - | ⊕⊕○○ Baixa |
| Eventos adversos graves | - | ⊕⊕○○ Baixa |

Para a comparação RTX associado CNI e corticoide comparado a CNI e corticoide (Quadro 8), a certeza da evidência foi classificada como moderada para os desfechos número de pacientes com recaídas em 6 meses, número de pacientes com recaídas em 12 meses, número de recaídas em 6 meses, número de recaídas em 12 meses e dose cumulativa de corticoides (devido a algumas preocupações para o risco de viés, em todos os desfechos); muito baixa para EA (os estudos incluídos possuem risco de viés que varia de algumas preocupações até alto risco, heterogeneidade e imprecisão) e EAG (os estudos incluídos possuem risco de viés que varia de algumas preocupações até alto risco e por imprecisão) e; baixa para resposta parcial (devido a algumas preocupações para o risco de viés e por imprecisão).

Quadro 8: Avaliação da certeza da evidência da comparação rituximabe associado inibidor de calcineurina e corticoide comparado a inibidores de calcineurina e corticoide.

| Desfecho | Seguimento | Certeza |
|---------------------------------|------------|---------------------|
| Número de recaídas | 6 meses | ⊕⊕⊕○ Moderada |
| | 12 meses | ⊕⊕⊕○ Moderada |
| Número de pacientes com recaída | 6 meses | ⊕⊕⊕○ Moderada |
| | 12 meses | ⊕⊕⊕○ Moderada |
| Taxa de resposta parcial | - | ⊕⊕○○ Baixa |
| Dose cumulativa de corticoide | - | ⊕⊕⊕○ Moderada |
| Eventos adversos | - | ⊕○○○ Muito baixa |
| Eventos adversos graves | - | ⊕○○○ Muito baixa |

6.4. Balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis

A comparação entre RTX e corticoide versus inibidores de calcineurina e corticoide não apresentou diferença para os desfechos número de pacientes com recaída em 6 meses e 12 meses (certeza da evidência baixa) ou número de recaídas em 6 e 12 meses (certeza da evidência moderada e muito baixa, respectivamente). A dose cumulativa de corticoide foi menor no grupo que recebeu RTX e corticoide (certeza da evidência baixa). Quanto à segurança, não houve diferença entre os grupos quanto à ocorrência de EA e de EAG (certeza da evidência baixa).

Ao se comparar RTX, inibidor de calcineurina e corticoide a inibidor de calcineurina e corticoide, houve benefício do grupo que recebeu a associação com RTX para o número de pacientes com recaída em 6 e 12 meses (certeza da evidência moderada), número de recaídas em 6 e 12 meses (certeza da evidência moderada) e dose cumulativa de corticoide (certeza da evidência moderada). Não houve diferença na taxa de resposta parcial (certeza da evidência baixa) e na ocorrência de EA e EAG (certeza da evidência muito baixa).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

Foi realizada uma análise de custo-utilidade da adição de RTX ao tratamento disponível no SUS para pacientes menores de 18 anos com SNRF ou SNCD na perspectiva do SUS. Os principais elementos e resultados da análise estão descritos resumidamente abaixo e a análise completa está detalhada no Anexo 2 deste Relatório.

7.1.1. Tipo de análise

Adotou-se um modelo de custo-utilidade orientado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde³⁵.

7.1.2. População-alvo

Crianças e adolescentes com idade entre 0 e 18 anos, com síndrome nefrótica, classificados SNCD ou SNRF, que não responderam aos tratamentos anteriores.

7.1.3. Perspectiva de análise

Sistema Único de Saúde (SUS).

7.1.4. Alternativas comparadas

Intervenções: RTX associado a CE e CsA e RTX associado a CE

Comparador: CE associado a CsA

7.1.5. Horizonte temporal

O modelo considerou como horizonte temporal de 9 anos, até que a criança ou adolescente complete 18 anos.

7.1.6. Medidas de efetividade

Desfecho primário: anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).



As estimativas de efetividade foram obtidas da meta-análise apresentada na síntese de evidências. Já a avaliação da qualidade de vida considerou o estudo PREDNOS 2, que utilizou os instrumentos PedsQL³⁶. As probabilidades de óbito foram obtidas na Tábua de Mortalidade do IBGE para ambos os sexos³⁷.

7.1.7. Estimativa de recursos e custos

Os custos médicos diretos estimados incluíram a aquisição e administração dos medicamentos, exames e consultas de monitoramento, bem como os custos relacionados à internação por recaída. A dose do RTX foi definida de acordo com os ensaios clínicos descritos na síntese de evidências e a posologia de acordo com o protocolo de um centro de tratamento do interior de São Paulo. A frequência de realização de exames laboratoriais e do acompanhamento ambulatorial foram validadas junto ao especialista.

7.1.8. Moeda

As análises estão descritas em Real (R\$).

7.1.9. Modelo escolhido

Foi utilizado um modelo de transição de estados de Markov com ciclos de seis meses e com três estados de saúde: remissão, recaída e óbito.

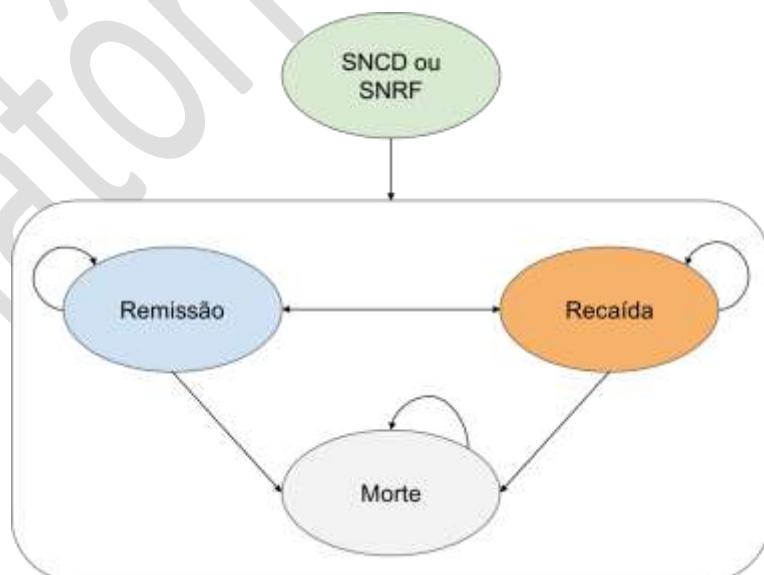


Figura 1. Modelo de Markov com três estados de saúde - remissão, recaída e óbito.

7.1.10. Pressupostos do modelo

Os pacientes foram incluídos no modelo com nove anos de idade e após terem utilizado CE e CsA para o controle da SNCD ou SNRF. Os pacientes do grupo que recebeu RTX realizaram triagem laboratorial antes da infusão do medicamento. A infusão foi realizada em regime hospitalar e os pacientes receberam medicamentos pré-infusão. Os tratamentos com corticoide e ciclosporina foram mantidos até o final da puberdade.

Considerou-se que 25% dos pacientes em recaída precisam de internação hospitalar, sendo a pneumonia considerada como causa principal de internação^{25,38}.

7.1.11. Análises de sensibilidade

Foram conduzidas análises de sensibilidade probabilísticas e determinísticas com variação dos parâmetros de acordo com as distribuições estatísticas, bem como cenário alternativo com fator de correção de 2,8 para os procedimentos disponíveis na SIGTAP. As simulações de Monte Carlos foram conduzidas com iterações na linguagem Visual Basic (VBA).

7.1.12. Resultados

No cenário base, tanto a associação de RTX com CE quanto RTX, CsA e CE foram dominantes, com menor custo e maior QALY, comparados à utilização de CsA e CE.

Tabela 1: Custos, desfechos e razão custo-efetividade incremental por criança ou adolescente com SNCD ou SNRF, na análise de custo-efetividade/utilidade.

| Comparadores | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$) | Efetividade (QALY) | Efetividade incremental (QALY) | RCEI (R\$/QALY) |
|------------------------------------|-------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------|
| Sem fator de correção | | | | | |
| CE+CsA | 20.672 | - | 10,268 | - | |
| CE+CsA+RTX | 17.978 | -2.694 | 10,281 | 0,013 | Dominante* |
| CE+RTX | 7.489 | -13.183 | 10,291 | 0,022 | Dominante* |
| Com fator de correção (2,8) | | | | | |
| CE+CsA | 28.133 | - | 10,268 | - | |
| CE+CsA+RTX | 24.901 | -3.232 | 10,281 | 0,013 | Dominante* |
| CE+RTX | 18.907 | -9.226 | 10,291 | 0,022 | Dominante* |

Fonte: elaboração própria. Legenda: RTX: rituximabe; CE: corticosteroide; CsA: ciclosporina; QALY: anos de vida ganho com qualidade.

* RCEI não apresentada, pois não há significância clínica para valores negativos.

7.1.13. Limitações

O modelo possui limitações que devem ser observadas na análise dos resultados. As crianças e adolescentes entram no modelo com nove anos, mas pode haver casos com idade inferior. Além disso, foram consideradas duas doses de RTX. No entanto, algumas crianças e adolescentes podem necessitar de mais doses. O CE e a CsA foram mantidos para todas os pacientes em recaída, mas estes medicamentos podem ser suspensos a critério clínico. A probabilidade das crianças de permanecer em recaída e os dados de qualidade de vida foram obtidos de referências internacionais e podem não refletir o cenário brasileiro.

7.2. Impacto orçamentário

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de avaliar as consequências financeiras da adição de RTX ao tratamento de crianças e adolescentes com SNCD ou SNRF que não responderam aos tratamentos anteriores, na perspectiva do SUS. Abaixo estão descritos os principais elementos e resultados do modelo. Os dados detalhados estão descritos no Anexo 3 deste Relatório.

7.2.1. Perspectiva de análise

Foi adotada a perspectiva do SUS.

7.2.2. Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as recomendações para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde³⁹.

7.2.3. Custos considerados

A AIO considerou os custos médicos diretos, incluindo a aquisição de medicamentos, exames laboratoriais, consultas e internações. Os custos dos medicamentos foram obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS) e os demais custos foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP)⁴⁰.

7.2.4. População

O cálculo da população elegível considerou as projeções populacionais de 9 a 17 anos para os anos de 2026 a 2030⁴¹. A partir desta população, foram considerados os dados de prevalência e incidência da SN, a estimativa de crianças com recaída frequente ou dependentes de corticoide, bem como a taxa de resposta à segunda linha de tratamento²⁵.

7.2.5. Cenários e participação de mercado (*market share*)

No cenário atual, todos os pacientes elegíveis ao tratamento de segunda linha para a SNCD e SNRF recebem o cuidado padrão e utilizam CE e CsA. No cenário proposto, estimamos a taxa de difusão do RTX associado a CE mantida em 10% e a taxa de difusão de RTX, associado a CsA e CE crescente com início em 10% e com aumento até 70%.

7.2.6. Resultados

Foram realizadas duas análises, uma incluiu apenas os custos com medicamentos e a outra incluiu o custo do acompanhamento dos pacientes (Tabela 2). Nos dois cenários, haveria uma economia de recursos com o uso de RTX de R\$1.674.950 e de R\$1.136.559 em cinco anos, respectivamente.

Tabela 2: Resultados da análise de impacto orçamentário com valores expressos em reais.

| Custos (R\$) | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Somente os custos com medicamentos | | | | | | |
| Cenário atual | 5.370.975 | 6.193.986 | 7.016.468 | 7.834.666 | 8.645.203 | 35.061.300 |
| Cenário proposto | 5.395.613 | 5.801.892 | 6.612.620 | 7.418.228 | 8.157.995 | 33.386.350 |
| Impacto orçamentário | 24.637 | -392.094 | -403.847 | - 416.438 | -487.207 | -1.674.950 |
| Inclui custos com monitoramento dos pacientes | | | | | | |
| Cenário atual | 3.763.738 | 4.340.467 | 4.916.826 | 5.490.183 | 6.058.171 | 24.569.387 |
| Cenário proposto | 3.828.056 | 4.043.349 | 4.629.423 | 5.211.484 | 5.720.524 | 23.432.827 |
| Impacto orçamentário | 64.317 | -297.118 | -287.402 | -278.699 | -337.656 | -1.136.559 |

Fonte: elaboração própria.

8. ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos especialistas consultados na reunião de escopo, para atualização do PCDT da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do Ministério da Saúde. No entanto, o RTX deve ser administrado por infusão intravenosa, em acesso exclusivo, para evitar incompatibilidades com outros medicamentos, sendo necessária a admissão hospitalar ou atendimento ambulatorial a cada infusão. As crianças devem ser monitoradas durante a administração do RTX e a infusão deve ser suspensa na ocorrência de reações relacionadas à infusão graus 3 e 4.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O RTX está disponível no SUS para o tratamento de Leucemia Linfocítica Crônica⁴² para pacientes com vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos⁴³, para o Linfoma Não Hodgkin de células B⁴⁴ e artrite reumatoide e da artrite idiopática juvenil⁴⁵ e faz parte do rol de dispensação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde. Os serviços de saúde poderão implementar a recomendação por meio da organização do serviço de infusão ou internação eletiva da criança ou adolescente para administração do rituximabe. Outras barreiras não são esperadas para implementação e viabilidade.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes. A busca foi realizada em abril de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 N04-0, fases de estudo 2,3,4⁴⁶
- (2) ClinicalTrials: Nephrotic syndrome | Child (birth - 17) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020⁴⁷
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Nephrotic syndrome) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)⁴⁸

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na página Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias^{46,49,50}.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 01 - 10/01/2018 (Publicada em 16/01/2018), a saber: prednisona, metilprednisolona, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimo, enalapril, losartana e albumina para o tratamento das complicações em pacientes internados. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e CDA-AMC (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)^{51,52}.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para compor o esquema terapêutico da síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes (Quadro 8).

Quadro 9: Medicamentos potenciais para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes.

| Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de eficácia | Aprovação para a população em análise (agência (ano)) | Recomendações de agências de ATS |
|-----------------|-------------------|----------------------|---------------------|---|----------------------------------|
| Obinutuzumabe | Inibidor de CD-20 | Intravenosa | Fase 3 ^a | - | - |

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em abril de 2025.

O obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal inibidor de antígeno de superfície de linfócitos B CD20. Apesar de já ter registro para outras indicações clínicas nas agências pesquisadas, para síndrome nefrótica primária ainda não possui autorização de comercialização. Os estudos de fase 3 de pesquisa clínica (NCT05627557; NCT05786768) foram iniciados para avaliar o medicamento em comparação com o micofenolato mofetila e rituximabe, respectivamente, em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos a 25 anos com síndrome nefrótica idiopática. Esse é um estudo multicêntrico, com centro no Brasil. A previsão de conclusão desses estudos é para o segundo semestre de 2026⁴⁷.

Destaca-se que durante as buscas, foram detectados estudos em andamento que estão avaliando a eficácia do rituximabe biossimilar para o tratamento da síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes^{47,48}.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada em abril de 2025 uma busca por pareceres e/ou recomendações do uso de RTX na síndrome nefrótica primária em crianças no National Institute for Health and Care Excellence - NICE (Inglaterra), Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN (Escócia), Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada - CDA-AMC (Canadá), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC (Austrália) e Autoridade Nacional do Medicamentos e Produtos de Saúde I.P. - INFARMED (Portugal). Não foram encontradas recomendações ou pareceres publicados sobre o tema.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram incluídos 18 estudos para avaliar eficácia, efetividade e segurança, com evidência geralmente de moderada a muito baixa certeza. A comparação de RTX associado a CNI e CE demonstrou menor risco de recaídas, sem diferença quanto aos EA e EAG. A análise econômica indicou que O uso do RTX associado a CE ou a CE e CsA foi dominante quando comparado ao CE e CsA. O impacto orçamentário projetado foi de - R\$2.065.941 em cinco anos.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 31/2025 esteve aberta durante o período de 1º a 10 de abril de 2025 e apenas uma pessoa se inscreveu. Contudo, verificou-se que o inscrito não atendia às especificidades desta Chamada e a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. Foi identificada uma representante, que realizou o processo preparatório, mas não pôde participar no dia da reunião da Conitec.

14. DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na reunião, os membros da plenária e especialistas discutiram sobre a proposta de avaliação do RTX para inclusão no PCDT da Síndrome Nefrótica em Crianças e Adolescente. A principal motivação é oferecer alternativas terapêuticas ao uso crônico de corticoides, reduzindo, desta forma, os eventos adversos ao longo da infância e adolescência, como atraso no crescimento e outras complicações metabólicas. Destacou-se que o RTX é o medicamento de escolha, de forma complementar e em associação aos demais medicamentos imunossupressores, na terceira linha de tratamento desde que a criança ou adolescente atenda a critérios clínicos específicos, que incluem contagem adequada de linfócitos B CD20+, níveis normais de imunoglobulinas G séricas (IgG) e ausência de infecção grave. Se o paciente for elegível ao tratamento com RTX, o acompanhamento deverá incluir o monitoramento dos níveis de CD20+.

Os especialistas informaram ainda que caso ocorra recaída da SN, antes da recuperação adequada de linfócitos B, uma nova dose de RTX não é recomendada, sendo então indicado o MMF como medicação complementar. Desta forma, os especialistas esclareceram que em alguns cenários o RTX não poderá ser utilizado, devendo, o tratamento, ser continuado com MMF. As recomendações e restrições do uso do RTX serão descritas de forma oportuna no PCDT, caso haja recomendação favorável à incorporação do medicamento.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 140ª reunião ordinária realizada no dia 07 de maio de 2025, deliberaram, por unanimidade, pela submissão da matéria à consulta pública com recomendação preliminar

favorável à incorporação do rituximabe para o tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticodependente e recaída frequente. A decisão foi com base na possibilidade de oferecer alternativas terapêuticas ao tratamento padrão, de forma complementar e em associação, para as crianças e adolescentes que não respondem ou são intolerantes aos medicamentos já disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Feltran LS, Watanabe A, Guaragna MS, Machado IC, Casimiro FMS, Neves PDMM, et al. Brazilian Network of Pediatric Nephrotic Syndrome (REBRASNI). *Kidney Int Rep* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Apr 11];5(3):358–62. Available from: <https://www.kireports.org/action/showFullText?pii=S2468024919315487>
2. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM, Florquin S, Guikema JE, Haverman L, et al. Incidence and relapse of idiopathic nephrotic syndrome: Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2021;148(1):2020030494. Available from: [/pediatrics/article/148/1/e2020029249/179943/Incidence-and-Relapse-of-Idiopathic-Nephrotic](https://pediatrics.aappublications.org/article/148/1/e2020029249/179943/Incidence-and-Relapse-of-Idiopathic-Nephrotic)
3. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 11];12(2):332–45. Available from: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2017/02000/minimal_change_disease.17.aspx
4. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome [Internet]. Vol. 402, www.thelancet.com. 2023. Available from: www.thelancet.com
5. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet* [Internet]. 2018;392(10141):61–74. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673618305361>
6. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM, Florquin S, Guikema JE, Haverman L, et al. Incidence and relapse of idiopathic nephrotic syndrome: Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Apr 11];148(1):2020030494. Available from: [/pediatrics/article/148/1/e2020029249/179943/Incidence-and-Relapse-of-Idiopathic-Nephrotic](https://pediatrics.aappublications.org/article/148/1/e2020029249/179943/Incidence-and-Relapse-of-Idiopathic-Nephrotic)
7. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2017;12(2):332–45. Available from: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2017/02000/minimal_change_disease.17.aspx
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta no 1, de 10 de janeiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes [Internet]. Brasília; 2018. Available from: <http://portalsms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
9. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* [Internet]. 2021;100(4):S1–276. Available from: <https://www.kidney-international.org/action/showFullText?pii=S0085253821005627>

10. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2020;35:8 [Internet]. 2020 May 7 [cited 2025 Apr 11];35(8):1529–61. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04519-1>
11. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2022;38:3 [Internet]. 2022 Oct 21 [cited 2025 Apr 11];38(3):877–919. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-022-05739-3>
12. Chishti AS, Sorof JM, Brewer ED, Kale AS. Long-term treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children with cyclosporine given as a single daily dose. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2001;38(4):754–60. Available from: <https://www.ajkd.org/action/showFullText?pii=S0272638601204843>
13. Niaudet P. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children [Internet]. UpToDate. 2025 [cited 2025 Apr 11]. p. 1–31. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children>
14. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020;2020(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002290.pub5/full>
15. Brasil. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. Ministério da Saúde. 2025 [cited 2025 Apr 11]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos>
16. Tan L, Li S, Yang H, Zou Q, Wan J, Li Q. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Medicine*. 2019;98(22):e15927–e15927.
17. Liu S, Gui C, Lu Z, Li H, Fu Z, Deng Y. The Efficacy and Safety of Rituximab for Childhood Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021;9.
18. Larkins NG, Hahn D, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2024;2024(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002290.pub6/full>
19. Gao X, Wang Y, Xu Z, Deng H, Yang H, Zhong F. Systematic Review and Meta-Analysis of Rituximab for Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Front Pediatr*. 2021;9.
20. Chang D, Gong M, Liu C, Zhang Q, Hu Z, Li Z. Efficacy and safety of rituximab for childhood refractory nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(9):418–26.

21. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Medicine*. 2018;97(46):e13157–e13157.
22. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *JAMA Pediatr*. 2018;172(8):757.
23. Mathew G, Sinha A, Ahmed A, Grewal N, Khandelwal P, Hari P, et al. Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difficult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: an open-label pilot randomized controlled trial. *Pediatric Nephrology*. 2022;37(12):3117–26.
24. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014;384(9950):1273–81.
25. Wang L, Zhu J, Xia M, Hua R, Deng F. Comparison of rituximab, cyclophosphamide, and tacrolimus as first steroid-sparing agents for complicated relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: an evaluation of the health-related quality of life. *Archives of Medical Science* [Internet]. 2022;18(1):275–8. Available from: <https://www.archivesofmedicalscience.com/Comparison-of-rituximab-cyclophosphamide-and-tacrolimus-as-first-steroid-sparing,145587,0,2.html>
26. Su QX, Shen YN, Dou ZY, Rong ZH, Zhao X, Yu B, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in the Treatment of Steroid-dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *HK J Paediatr*. 2022;27:241–8.
27. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(6):1308–15.
28. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(9):2259–66.
29. Ravani P, Lugani F, Pisani I, Bodria M, Piaggio G, Bartolomeo D, et al. Rituximab for very low dose steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a randomized controlled study. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(8):1437–44.
30. Iorember F, Aviles D, Kallash M, Bamgbola O. Cost analysis on the use of rituximab and calcineurin inhibitors in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(2):261–7.
31. Kari JA, Alhasan KA, Albanna AS, Safdar OY, Shalaby MA, Böckenauer D, et al. Rituximab versus cyclophosphamide as first steroid-sparing agent in childhood frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(8):1445–53.

32. Kim J, Patnaik N, Chorny N, Frank R, Infante L, Sethna C. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience. *Nephron Extra* [Internet]. 2014;4(1):8–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575119/>
33. Sinha A, Hari P, Sharma PK, Gulati A, Kalaivani M, Mantan M, et al. Disease course in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2025 Apr 16];49(11):881–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-012-0220-4>
34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 24 [cited 2025 Apr 11];336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos do Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Ministério da Saúde; 2014. 1–134 p. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/artigos_publicações/diretrizes/diretrizes_metodológicas_diretriz_avaliacao_económica.pdf/view
36. Afentou N, Frew E, Mehta S, Ives NJ, Woolley RL, Brettell EA, et al. Economic Evaluation of Using Daily Prednisolone versus Placebo at the Time of an Upper Respiratory Tract Infection for the Management of Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: A Model-Based Analysis. *Pharmacoepi Open* [Internet]. 2022;6(4):605–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-022-00334-6>
37. Brasil. Tábuas Completas de Mortalidade (IBGE) [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2023. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatísticas/sociais/população/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
38. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Brazilian Journal of Nephrology* [Internet]. 2019 Sep 12 [cited 2025 Apr 11];41(4):526–33. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/szTsPnKrLFFBTcXTKgH6k8s/?lang=en>
39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 1st ed. Ministério da Saúde; 2012. 1–74 p. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/artigos_publicações/diretrizes/diretrizes_metodológicas_análise_impacto-1.pdf/view
40. Saúde. M da. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2025. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
41. Estatística IB de G e. Projeções da População [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatísticas/sociais/população/9109-projeção-da-população.html>

42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SECTIS/MS no42, de 21 de julho de 2023. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-sectics-ms-no-42-de-21-de-julho-de-2023/view#:~:text=Torna%20p%C3%BAblica%20a%20decis%C3%A3o%20de,linha%20da%20leucemia%20linfoc%C3%A3o%20cr%C3%B3nica>.
43. Brasil. Ministério da Saúde. 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 poliangeite (GPA) ou poliangeite microscópica (MPA), ativa e grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 23]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2023/prt0044_28_07_2023.html
44. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 63, de 27 de dezembro de 2013. Torna pública a decisão de incorporar o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1a e 2a linha no Sistema Único de Saúde - SUS. [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 23]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0063_27_12_2013.html#:~:text=Torna%20p%C3%BAblica%20a%20decis%C3%A3o%20de,Sistema%20C%C3%A3o%20de%20Sa%C3%A3o%20%2D%20SUS.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no16, de 03 de setembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 23]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2021/20210910_portaria_conjunta_16.pdf
46. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página inicial da Anvisa [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
47. ClinicalTrials. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
48. Clarivate Analytics C. Drug Report. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
49. European Medicines Agency - EMA. Página Inicial da EMA [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
50. U.S. Food and Drug Administration - FDA. Página Inicial da FDA - Approved Drugs [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

51. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Página Inicial do NICE. [cited 2025 Apr 12]; Available from: <https://www.nice.org.uk>
52. Canada's Drug Agency - CDA. Página Inicial da CDA [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/>

APÊNDICE 1

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 09 de abril de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foram utilizadas as palavras chaves: ["\"rituximab\"]"]
- (2) *Espacenet; PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia rituximabe, foram identificados 17 documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

TABELA 1. Patentes vigentes para a tecnologia rituximabe depositadas no INPI.

| Número do Depósito no INPI | Título | Titular | Prazo de Validade | Tipo de patente |
|----------------------------|--|--|-------------------|---|
| PI0519044 | Anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno CD20 e seu uso | Laboratoire Français Du Fractionnement Et Des Biotechnologies (FR) | 14/12/2025 | Produto (Macromolécula) ^(c) |
| BR112012004697 | Método para purificar um polipeptídeo compreendendo uma região ch2/ch3 | Genentech, INC. (US) | 01/09/2030 | Processo ^(b) |
| BR112012005017 | Formulação farmacêutica estável e uso de uma formulação | F.Hoffmann-La Roche AG (CH) | 10/09/2030 | Formulação ^(a) |
| BR112012029904 | Métodos de purificação de anticorpos monoclonais | Genentech, INC. (US) | 25/05/2031 | Formulação ^(a) ; Processo ^(b) |
| BR112013025099 | Vetor de expressão para células animais | Pangen Biotech INC. (KR) | 30/03/2032 | Processo ^(b) |
| BR122022024858 | Imunocitocina e composição farmacêutica | Inserm (FR) / Cytune Pharma (FR) | 22/06/2032 | Produto (Macromolécula) ^(c) |
| BR112013033350 | Imunocitocina e composição farmacêutica | Cytune Pharma (FR) / Inserm (FR) | 22/06/2012 | Produto (Macromolécula) ^(c) |
| BR112014019825 | Glicoengenharia quimioenzimática de anticorpos e fragmentos fc dos mesmos | University of Maryland, Baltimore (US) | 11/02/2033 | Processo ^(b) |
| BR112014028600 | Formulações de suspensão compreendendo anticorpo monoclonal de alta concentração, seu método de preparação, seu uso e dispositivo para sua administração subcutânea, e método para produção de um artigo de fabricação | Genentech, INC. (US) | 17/05/2033 | Formulação ^(a) |

| | | | | |
|----------------|--|--|------------|--|
| BR112015026006 | Uso de um composto em combinação com um fármaco imunomodulador imid® para tratamento ou prevenção de um câncer, composição farmacêutica e kit compreendendo os referidos compostos | Signal Pharmaceuticals, LLC (US) | 16/04/2034 | Combinação de medicamentos ^(e) |
| BR122021025085 | Anticorpo anti-cd3, célula hospedeira procariótica, método de produção do anticorpo biespecífico, imunoconjulado, composição, uso do anticorpo biespecífico e kit | Genentech, INC. (US) | 17/12/2034 | Formulação ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(c) |
| BR112016014022 | Anticorpo anti-cd3, célula hospedeira procariótica, método de produção do anticorpo biespecífico, imunoconjulado, composição, usos do anticorpo biespecífico e kit | Genentech, INC. (US) | 17/12/2034 | Formulação ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(c) |
| BR122021025087 | Anticorpo anti-cd3, célula hospedeira procariótica, método de produção do anticorpo biespecífico, imunoconjulado, composição, uso do anticorpo biespecífico e kit | Genentech, INC. (US) | 17/12/2034 | Formulação ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(c) |
| BR112016014810 | Antagonistas de fcrn e métodos de uso | Argenx Bvba (BE) / The Board of Regents of The University of Texas System (US) | 23/12/2034 | Produto (Macromolécula) ^(c) |
| BR112017003104 | Molécula de ácido nucleico isolada que codifica um receptor de antígeno químérico (car), polipeptídeo do car isolado, domínio de ligação a cd123, vetor, método in vitro ou ex vivo para preparação de uma célula ou para geração de uma população de células, usos de uma célula, e composição farmacêutica | The Trustees Of The University of Pennsylvania (US) / Novartis AG (CH) | 19/08/2035 | Terapia biotecnológica ^(d) ; Combinação de medicamentos ^(e) ; Novo uso ^(f) ; Produto (Macromolécula) ^(c) |
| BR112017018941 | Molécula de ligação a cd20, seu uso, composição e método in vitro para direcionar a morte mediada por complemento de uma célula que expressa cd20 | Igm Biosciences, INC. (US) | 04/03/2036 | Produto (Macromolécula) ^(c) |
| BR112018012341 | Compostos inibidores de quinase, seus usos, e composição farmacêutica | Loxo Oncology, INC. (US) | 16/12/2036 | Formulation; Produto (Macromolécula) ^(c) |

^(a)Formulação: formulações de compostos existentes; métodos de preparação e pró-fármacos; ^(b)Processo: preparação de um composto conhecido ou de novos produtos intermédios; ^(c)Produto (macromolécula): molécula polipeptídica, proteica, polissacarídica ou polinucleotídica maior que dez monômeros de comprimento; extratos naturais; ^(d)Terapia Biotecnológica: células ou vírus de uso terapêutico; ^(e)Combinação de medicamentos: se a combinação for uma parte essencial das reivindicações; ^(f)Novo Uso: uso de um composto existente.

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências



1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em:
<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 09 de mai. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 09 de mai. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 09 de mai. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em
<https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em 09 de mai. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 08 de abr. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 09 de mai. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em:
https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 09 de mai. de 2025.



ANEXO 1 - SÍNTSEDE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Rituximabe para síndrome nefrótica em crianças e adolescentes

Abril de 2025



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico científico (PTC) se refere à avaliação da incorporação do rituximabe para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes refratárias aos tratamentos anteriores, demandado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Esta síntese de evidências clínicas foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (NATS/HC Unicamp), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, devido à atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do MS, com o objetivo de avaliar eficácia e segurança do rituximabe para a indicação proposta.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O rituximabe em monoterapia e/ou associado a corticoide ou a outros medicamentos é mais eficaz e seguro que a ciclosporina, tacrolimo ou ciclofosfamida no tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica que não responderam aos tratamentos anteriores?

População-alvo: Tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticodependente (SNCD) e síndrome nefrótica com recaída frequente (SNRF), não respondedores aos tratamentos anteriores

Tecnologia: Rituximabe (RTX) em monoterapia e/ou associado a corticoide, ciclosporina ou tacrolimo e ciclofosfamida associados ou não a corticoides.

Comparador: Ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimo ou placebo associados ou não a corticoides.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi realizada busca nas bases de dados Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e Epistemonikos em abril de 2025. Após a triagem por dois pesquisadores foram selecionados 22 registros referentes a 18 estudos, sendo cinco revisões sistemáticas, nove ensaios clínicos randomizados e quatro estudos observacionais.

Síntese das evidências: Foram incluídos 18 estudos, sendo cinco revisões sistemáticas, nove ensaios clínicos randomizados e quatro estudos observacionais. Os resultados foram sintetizados por meta-análise e apresentados de forma narrativa. O risco de recaídas em 6 meses foi menor nos pacientes que receberam RTX quando comparado aos outros esquemas de tratamento ($RR = 0,23$; IC de 95%: 0,12 a 0,48; $I^2 = 56\%$, 8 ECR, 434 participantes) entretanto não houve diferença quanto ao número de recaídas em 6 meses ($DM = -0,63$; IC de 95%: -1,41 a 0,16; $I^2 = 72\%$, 2 ECR, 84 participantes). O risco de recaídas em 12 meses também foi menor no grupo que recebeu RTX, comparado aos outros tratamentos ($RR = 0,48$; IC de 95%: 0,35 a 0,78; $I^2 = 67\%$, 7 ECR, 365 participantes), embora também pareça não haver diferença quanto ao número de recaídas em 12 meses ($DM = -0,56$; IC de 95%: -1,08 a -0,04; $I^2 = 75\%$, 5 ECR, 213 participantes). A taxa de resposta parcial não apresentou diferenças significativas entre os pacientes que receberam RTX e CE comparado com aqueles que receberam CNI e CE ($RR = 1,60$; IC de 95%: 0,62 a 4,13; 1 ECR, 44 participantes). Quanto à dose cumulativa de corticoide, os pacientes que receberam RTX apresentaram redução da dose cumulativa de corticoide ($DM = -0,15$; IC de 95%: -0,21 a -0,09; $I^2 = 66\%$, 6 ECR, 335 participantes). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para eventos adversos e eventos adversos graves.

Qualidade da evidência (GRADE): Avaliação da qualidade da evidência da comparação RTX associado a corticoide comparado a inibidores de calcineurina e corticoide.

| | | | | |
|--|----------|---------------------|------------------|------------------------|
| Número de recaídas em 6 meses | () alta | (X) moderada | () baixa | () muito baixa |
| Número de pacientes com recaídas em 6 meses | () alta | () moderada | () baixa | (X) muito baixa |
| Número de recaídas em 12 meses | () alta | () moderada | () baixa | (X) muito baixa |
| Número de pacientes com recaídas em 12 meses | () alta | () moderada | () baixa | (X) muito baixa |
| Dose cumulativa de corticoide | () alta | () moderada | (X) baixa | () muito baixa |
| Eventos adversos | () alta | () moderada | (X) baixa | () muito baixa |
| Eventos adversos graves | () alta | () moderada | (X) baixa | () muito baixa |

Avaliação da qualidade da evidência da comparação RTX associado inibidor de calcineurina e corticoide comparado a inibidores de calcineurina e corticoide.

| | | | | |
|-------------------------------|----------|---------------------|-----------|-----------------|
| Número de recaídas em 6 meses | () alta | (X) moderada | () baixa | () muito baixa |
|-------------------------------|----------|---------------------|-----------|-----------------|

| | | | | |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Número de pacientes com recaídas em 6 meses | <input type="checkbox"/> alta | (X) moderada | <input type="checkbox"/> baixa | <input type="checkbox"/> muito baixa |
| Número de recaídas em 12 meses | <input type="checkbox"/> alta | (X) moderada | <input type="checkbox"/> baixa | <input type="checkbox"/> muito baixa |
| Número de pacientes com recaídas em 12 meses | <input type="checkbox"/> alta | (X) moderada | <input type="checkbox"/> baixa | <input type="checkbox"/> muito baixa |
| Taxa de resposta parcial | <input type="checkbox"/> alta | <input type="checkbox"/> moderada | (X) baixa | <input type="checkbox"/> muito baixa |
| Dose cumulativa de corticoide | <input type="checkbox"/> alta | (X) moderada | <input type="checkbox"/> baixa | <input type="checkbox"/> muito baixa |
| Eventos adversos | <input type="checkbox"/> alta | <input type="checkbox"/> moderada | <input type="checkbox"/> baixa | (X) muito baixa |
| Eventos adversos graves | <input type="checkbox"/> alta | <input type="checkbox"/> moderada | <input type="checkbox"/> baixa | (X) muito baixa |

Relatório preliminar

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do parecer

O objetivo deste parecer técnico-científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do rituximabe (RTX), para o tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticodependentes (SNCD) ou com recaídas frequentes (SNRF), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Este PTC faz parte da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do Ministério da Saúde¹. Em reunião de escopo realizada em 30 de junho de 2023, envolvendo metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde, foi sugerido que o RTX fosse avaliado como opção terapêutica para o tratamento de crianças e adolescentes com SNCD ou SNRF que não responderam aos tratamentos anteriores.

4.3. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Este PTC buscou responder a seguinte pergunta de pesquisa: O rituximabe em monoterapia e/ou associado a corticoide ou a outros medicamentos é mais eficaz e seguro que CsA, TAC ou CPM com ou sem corticoide no tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica que não responderam aos tratamentos anteriores? O Quadro 1 descreve a pergunta de pesquisa, conforme o acrônimo PICOT.

Quadro 1: Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho], tipo de estudo) elaborada pelo demandante.

| | |
|-----------------------------|--|
| População | Crianças e adolescentes com síndrome nefrótica classificados como corticodependentes ou com recaídas frequentes, que não responderam aos tratamentos anteriores |
| Intervenção | Rituximabe em monoterapia e/ou associado a corticoide, ciclosporina, ciclofosfamida ou tacrolimo |
| Comparador | Ciclosporina, tacrolimo, ciclofosfamida ou placebo associados ou não a corticoides |
| Desfechos (Outcomes) | <u>Primários</u> Número de recaídas em 6 e 12 meses Número de pacientes com recaídas em 6 e 12 meses Taxa de resposta parcial <u>Secundários</u> Dose cumulativa de corticoide Uso de mais de um imunossupressor Eventos adversos |
| Tipos de estudo | Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais com grupo comparador |

4.4. População

Foram incluídos estudos envolvendo crianças e adolescentes com SN refratários aos tratamentos anteriores, classificadas como crianças e adolescentes com SNCD ou SNRF.

4.5. Intervenção

Foram considerados os estudos que utilizaram RTX, por via intravenosa, em qualquer dose e frequência de administração, associado ou não ao uso de corticoides, ciclosporina, ciclofosfamida ou tacrolimo.

4.6. Comparador

Foram incluídos os estudos que utilizaram como comparadores os medicamentos ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimo ou placebo associados ou não a corticoides.

4.7. Desfechos

Para este PTC, foram elencados sete desfechos de interesse, que foram definidos a seguir.

Primários (críticos):

Número de recaídas em 6 e 12 meses: avaliada pelo número médio de recaídas por paciente em 6 e 12 meses.

Número de pacientes em recaídas em 6 e 12 meses: avaliada pelo número de pacientes que tiveram recaída após o tratamento em 6 e 12 meses.

Taxa de resposta parcial: avaliada pela razão proteína/creatinina $> 0,2 \text{ mg/mg}$ e $< 2 \text{ mg/mg}$ na primeira urina da manhã e níveis de albumina sérica $\geq 3 \text{ g/dL}$

Secundários (importantes):

Dose cumulativa de corticoide: foi considerada a dose média em mg/kg/dia de corticoide administrado após a intervenção. Os dados reportados em mg/m^2 foram modificados para adequação das unidades de medida, em mg/kg/dia^2 .

Eventos adversos (EA): avaliada pelo número de pacientes com EA.

Eventos adversos graves (EAG): avaliado pelo número de pacientes com EAG. Foi considerada a classificação *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC) para classificação dos EA.

4.8. Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis as revisões sistemáticas (RS) com meta-análise, os ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais comparativos. Foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso. Não houve seleção por fase do ensaio clínico, número de participantes por grupo ou tempo de acompanhamento.

5. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

5.1. Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICOT estruturada acima, foi realizada uma busca em 7 de março de 2023 e atualizada em 22 de abril de 2025. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e Epistemonikos. Não houve restrição de data de publicação e idioma (Quadro 2).

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

| Plataformas de busca | Estratégias de busca | Publicações encontradas |
|----------------------|---|-------------------------|
| MEDLINE (Pubmed) | #1 (((((((((("Nephrotic Syndrome"[MeSH Terms]) OR ("Nephrotic Syndrome")) OR ("Nephrotic Syndromes")) OR ("Syndrome, Nephrotic")) OR ("Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome")) OR ("Nephrotic Syndrome, Steroid-Dependent")) OR ("Steroid Dependent Nephrotic Syndrome")) OR ("Steroid-Dependent Nephrotic Syndromes")) OR ("Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome")) OR ("Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome")) OR ("Multi-Drug Resistant Nephrotic Syndrome")) OR ("Multi Drug Resistant Nephrotic Syndrome")) OR ("Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome")) OR ("Nephrotic Syndrome, Steroid-Sensitive")) OR ("Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome")) OR ("Steroid-Sensitive Nephrotic Syndromes")) OR ("Syndrome, Steroid-Sensitive Nephrotic")) OR ("Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome")) OR ("Nephrotic Syndrome, Steroid-Resistant")) OR ("Steroid Resistant Nephrotic Syndrome")) OR ("Steroid-Resistant Nephrotic Syndromes")) OR ("Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome") 26.686 #2 (((((((("Rituximab"[MeSH Terms]) OR ("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")) 34.542 #3 #1 AND #2 955 | 955 |
| EMBASE | #1 ('nephrotic syndrome'/exp OR 'edema hypertension proteinuria syndrome' OR 'epstein syndrome' OR 'idiopathic nephrotic syndrome' OR 'nephrotic syndrome' OR 'oedema hypertension proteinuria syndrome' OR 'toxic nephrotic syndrome') AND ('rituximab'/exp OR 'abp 798' OR 'abp798' OR 'acellbia' OR 'bcd 020' OR 'bcd020' OR 'bi 695500' OR 'bi695500' OR 'blitzima' OR 'cimabior' OR 'cmab 304' OR 'cmab304' OR 'ct p10' OR 'ctp10' OR 'f 007' OR 'f007' OR 'gb 241' OR 'gb241' OR 'gp 2013' OR 'gp2013' OR 'h 02' OR 'h02' OR 'halpryza' OR 'hlx 01' OR 'hlx01' OR 'ibi 301' OR 'ibi301' OR 'idec 102' OR 'idec c2b8' OR 'idec102' OR 'idecc2b8' OR 'jhl 1101' OR 'jhl1101' OR 'kikuzubam' OR 'mabthera' OR 'mk 8808' OR 'mk8808' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'pbo 326' OR 'pbo326' OR 'pf 05280586' OR 'pf5280586' OR 'pf05280586' | 1386 |

| | | |
|----------------------|--|--------------------------------------|
| | OR 'pf5280586' OR 'r 105' OR 'r105' OR 'redditux' OR 'reditux' OR 'retuxira' OR 'rg 105' OR 'rg105' OR 'rgb 03' OR 'rgb03' OR 'riabni' OR 'ristova' OR 'ritemvia' OR 'ritucad' OR 'ritumax' OR 'rituxan' OR 'rituximab' OR 'rituximab abbs' OR 'rituximab arrx' OR 'rituximab pvvr' OR 'rituximab-abbs' OR 'rituximab-arrx' OR 'rituximab-pvvr' OR 'rituxin' OR 'rituzena' OR 'rixathon' OR 'riximyo' OR 'ro 452294' OR 'ro452294' OR 'rtxm 83' OR 'rtxm83' OR 'ruxience' OR 'sait 101' OR 'sait101' OR 'sibp 02' OR 'sibp02' OR 'tidecron' OR 'tl 011' OR 'tl011' OR 'tqb 2303' OR 'tqb2303' OR 'truxima' OR 'tuxella' OR 'zytux') 2.945 #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 1.386 | |
| The Cochrane Library | #1 MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] explode all trees 513 #2 Steroid Dependent Nephrotic Syndrome 251 #3 Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome 226 #4 Nephrotic Syndrome, Steroid-Dependent 226 #5 Steroid-Dependent Nephrotic Syndromes 0 #6 Nephrotic Syndromes 14 #7 Syndrome, Nephrotic 1651 #8 Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome 88 #9 Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome 65 #10 Multi Drug Resistant Nephrotic Syndrome 9 #11 Multi-Drug Resistant Nephrotic Syndrome 1 #12 Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome 171 #13 Nephrotic Syndrome, Steroid-Sensitive 176 #14 Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome 176 #15 Syndrome, Steroid-Sensitive Nephrotic 176 #16 Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome 186 #17 Steroid-Sensitive Nephrotic Syndromes 1 #18 Steroid-Resistant Nephrotic Syndromes 2 #19 Steroid Resistant Nephrotic Syndrome 174 #20 Nephrotic Syndrome, Steroid-Resistant 150 #21 Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome 150 #22 {OR #1-#21} 1653 #23 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees 2013 #24 IDEC-C2B8 44 #25 IDEC C2B8 44 #26 IDEC C2B8 Antibody 28 #27 IDEC-C2B8 Antibody 28 #28 GP2013 32 #29 Rituximab CD20 Antibody 726 #30 CD20 Antibody, Rituximab 726 #31 Rituxan 144 #32 Mabthera 453 #33 {OR #23-#32} 2872 #34 #22 AND #33 108 | 5 (Cochrane reviews) 103 (trials) |
| Epistemonikos | (title:(Nephrotic Syndrome) OR abstract:(Nephrotic Syndrome)) AND (title:(Rituximab) OR abstract:(Rituximab)) | 345 |
| Total | | 2794 |

Fonte: elaboração própria

5.2. Seleção de estudos



Critérios de inclusão: Foram incluídos estudos que avaliaram crianças e adolescentes com idade até 18 anos, com síndrome nefrótica classificadas como SNCD ou SNRF, que não responderam aos tratamentos anteriores, e que utilizaram RTX associado ou não a corticoides, ciclosporina, ciclofosfamida ou tacrolimo.

Critérios de exclusão: Foram excluídos os estudos que consideraram as crianças e adolescentes com síndrome nefrótica corticorresistente (SNCR) e os estudos observacionais que não tinham grupo comparador.

Os registros recuperados nas bases de dados foram importados para o EndNote Web e as duplicatas foram removidas de forma automatizada pelo SR-Accelerator³, então os registros foram importados para o web aplicativo Rayyan para triagem dos estudos⁴. A seleção dos estudos, por meio de título e resumo (triagem) e leitura por texto completo (elegibilidade) foi realizada por dois metodologistas, de forma independente. A Figura 1 apresenta o fluxograma completo das etapas da seleção de estudos.

A extração dos dados foi realizada por um dos metodologistas e conferida por outro, por meio de planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Os seguintes dados foram extraídos:

- I. Características dos estudos, intervenções e participantes: autor, ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; sexo; alternativas comparadas; duração do tratamento; critérios de inclusão e fonte de financiamento.
- II. Desfechos e resultados: na extração dos dados dos desfechos, coletou-se as médias, desvio-padrão, medianas, intervalos interquartis das variáveis contínuas. Nas variáveis categóricas, foram extraídos os números de pacientes e o total de pacientes avaliados, por desfecho de interesse.

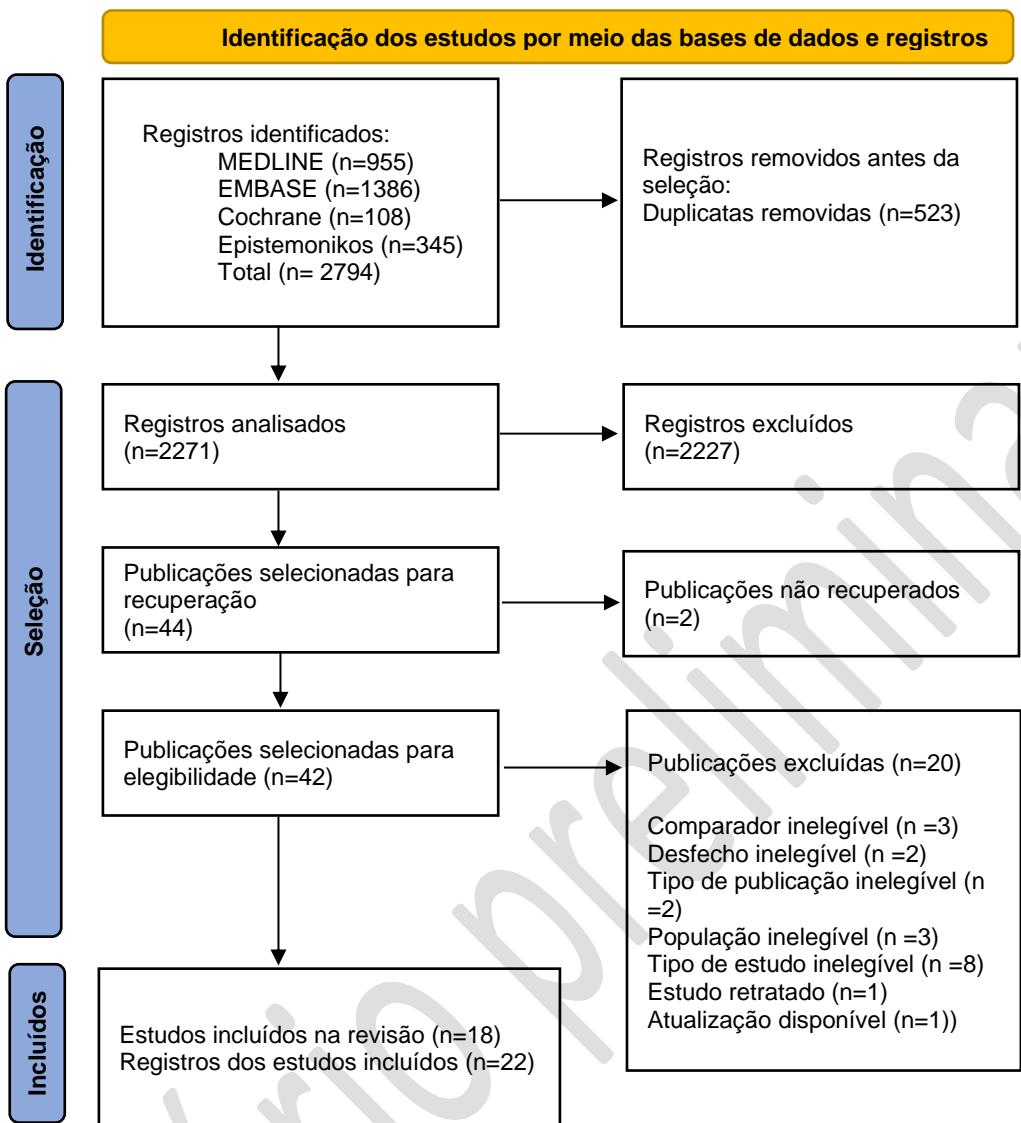


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

5.3. Caracterização dos estudos selecionados

5.3.1. Revisões sistemáticas

Foram selecionadas cinco revisões sistemáticas⁵⁻⁹ para este PTC, cujas características e principais resultados reportados estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Caracterização das revisões sistemáticas incluídas (n=5).

| Autor ano (Desenho) | População (n estudos, n participantes) | Intervenção | Principais resultados |
|-----------------------------|--|---|---|
| | | Controle | |
| Chang 2021 (RS com MA) | Crianças e adolescentes com SNCD e SNCR ^a , com idade inferior a 24 anos (6 ECR, 334 participantes) | RTX + CE ou RTX + CE + CNI | Número de pacientes com recaídas em 3-6 meses RR = 0,41 (IC de 95%: 0,17 a 0,96; I^2 = 84%; 5 ECR; 214 participantes) Número de pacientes com recaídas em 12 meses RR = 0,47 (IC de 95%: 0,22 a 0,98; I^2 = 82%; 3 ECR; 109 participantes) Dose cumulativa de corticoide 3 meses DM = -0,45 mg/kg/dia (IC de 95%: -0,67 a 0,23; 1 ECR; 30 participantes) 12 meses DM = -0,16 mg/kg/dia (IC de 95%: -0,21 a 0,12; 2 ECR; I^2 = 0%; 171 participantes) EA RR = 0,97 (IC de 95%: 0,84 a 1,13; I^2 = 37%; 3 ECR; 222 participantes) EA graves RR = 1,12 (IC de 95%: 0,59 a 2,12; I^2 = 9%; 3 ECR; 222 participantes) |
| | | Placebo ou CE ou CE + CNI | |
| Gao 2021 (RS com MA) | Crianças e adolescentes com SNCD e SNRF, com idade inferior a 18 anos (6 ECR, 234 participantes) | RTX | Número de pacientes com recaídas em 12 meses OR = 0,11 (IC de 95%: 0,03 a 0,43; I^2 = 66%; 6 ECR; 234 participantes) ^c Dose cumulativa de corticoide DMP = -1,49 (IC de 95%: -2,00 a -0,99; I^2 = 0%; 2 ECR; 78 participantes) |
| | | CsA ou TAC + CE | |
| Larkins 2024 (RS com MA) | Crianças e adolescentes com SNCS ^b (58 ECR, 3720 participantes) | Medicamento imunossupressor não corticoides (RTX) | Número de pacientes com recaídas em 6 meses RR = 0,22 (IC de 95%: 0,11 a 0,43; I^2 = 44%; 5 ECR; 182 participantes) Número de pacientes com recaídas em 12 meses RR = 0,38 (IC de 95%: 0,13 a 1,09; I^2 = 87%; 3 ECR; 108 participantes) EA - artropatia |

| | | | |
|--------------------------|--|---|---|
| | | Placebo, CE, medicamentos imunossupressores não corticoides (CsA e TAC) e nenhum tratamento | RR = 3,59 (IC de 95%: 0,61 a 21,24; $I^2 = 0\%$; 3 ECR; 114 participantes) EA graves - infecção grave RR = 2,16 (IC de 95%: 0,57 a 8,22; $I^2 = 0\%$; 3 ECR; 132 participantes) EA graves - reações infusionais RR = 5,21 (IC de 95%: 1,19 a 22,89; $I^2 = 0\%$; 4 ECR; 162 participantes) |
| Liu 2021 (RS com MA) | Pacientes pediátricos com SNCD (6 ECR e 1 coorte retrospectiva, 446 participantes) | RTX | Número de pacientes com recaídas em 12 meses RR = 0,44 (IC de 95%: 0,25 a 0,76; $I^2 = 66\%$; 5 ECR; 278 participantes) EA graves - infecções OR = 1,58 (IC de 95%: 0,25 a 10,07; $I^2 = 81\%$; 3 ECR; 219 participantes) EA graves - reações infusionais OR = 3,22 (IC de 95%: 0,90 a 11,46; 1 ECR; 48 participantes) |
| | | CE e CNI | |
| Tan 2019 (RS com NMA) | Pacientes pediátricos SNCD e SNRF (26 ECR, 1311 participantes) | RTX | Número de pacientes com recaídas em 6 meses OR 7,451 (IC de 95%: 2,406 a 23,077; $I^2=NR$; 2 ECR; 84 participantes) Número de pacientes com recaídas em 12 meses OR 13,961 (IC de 95%: 3,651 a 53,390; $I^2=NR$; 2 ECR; 79 participantes) EA (6 meses) OR 0,082 (IC de 95%: 0,010 a 0,681; $I^2=NR$; 2 ECR; 84 participantes) EA (12 meses) OR 1,934 (IC de 95%: 0,156 a 23,980; $I^2=NR$; 2 ECR; 79 participantes) |
| | | CE associado ou não a placebo | |

Legenda: RS = revisão sistemática, MA = meta-análise, NMA = network meta-análise, SNCD = síndrome nefrótica corticodependente, SNCR = síndrome nefrótica corticorresistente, SNCS = síndrome nefrótica corticossensível, SNRF = síndrome nefrótica recaída frequente, ECR = ensaio clínico randomizado, RTX = rituximabe, CNI = inibidor de calcineurina, EA = eventos adversos, RR = risco relativo, OR = odds ratio, DM = diferença de médias, DMP = diferença de médias padronizadas, IC= intervalo de confiança, NR=não relatado. a. Os dados reportados na tabela se referem apenas aos pacientes com SNCD e a média de idade dos participantes foi inferior a 18 anos. b. Foram considerados os dados da população com SNCD e SNRF. c. Um dos estudos avaliou a recaída em 6 meses.

5.3.2. Ensaios clínicos randomizados

O Quadro 4 descreve as principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos¹⁰⁻²¹. A caracterização dos pacientes e principais resultados reportados estão descritos no Apêndice 2.

Quadro 4. Caracterização dos ensaios clínicos incluídos (n=9).

| Autor ano (registro) | População (n) | Desenho | Seguimento | Intervenção (n) | Desfechos reportados |
|--|--|----------------------|------------|--|---|
| | | | | Controle (n) | |
| Ahn 2018 (NCT01716442) | Pacientes com SNCD e dependentes de CNI (n=51) | ECR, aberto | 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 1 a 2 doses, com intervalo de 1 semana) + CE (n = 35) | Número de recaídas em 12 meses 3,4 (DP = 7,1) vs 9,4 (DP = 16,3) Número de pacientes com recaídas em 6 meses 9/35 vs 11/16 Número de pacientes com recaídas em 12 meses 21/35 vs 14/16 Dose cumulativa de corticoide 0,235 (DP = 0,192) vs 0,396 (DP = 0,282) Eventos adversos 26/36 vs 10/18 Eventos adversos graves 3/36 vs 1/18 |
| | | | | CsA ou TAC + corticoide (n=16) | |
| Basu 2018 Solomon 2019 (NCT02438982) | Pacientes com SNCD (n = 120) | ECR Fase III, aberto | 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 2 doses, com intervalo de 1 semana) + CE (n = 60) | Número de recaídas em 12 meses 1,3 (DP = 0,5) vs 1,7 (DP = 0,8) Número de pacientes com recaídas em 6 meses 0/59 vs 10/58 Número de pacientes com recaídas em 12 meses 6/60 vs 22/60 Dose cumulativa de corticoide 0,071 (DP = 0,076) vs 0,236 (DP = 0,159) Eventos adversos 41/60 vs 47/60 Eventos adversos graves 4/60 vs 7/60 |
| | | | | TAC (0,2 mg/Kg, duas vezes ao dia, por 12 meses) + corticoide (n = 60) | |
| Iijima 2011 Iijima 2014 Iijima 2015 (UMIN000001405) | Pacientes com SNCD e SNRF (n = 48) | ECR | 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 4 doses, com intervalo de 1 semana) + CE (n = 24) | Número de recaídas em 12 meses 1,542 vs 4,171 (HR = 0,370; IC de 95%: 0,231 a 0,591; p < 0,0001) Número de pacientes com recaídas em 6 meses 6/24 vs 22/24 Número de pacientes com recaídas em 12 meses 17/24 vs 23/24 |

| | | | | | |
|--|--|-----------------------------------|----------|---|--|
| | | | | Placebo + CE (n = 24) | Dose cumulativa de corticoide 0,335 (DP = 0,2248) vs 0,840 (DP = 0,3924) Eventos adversos 24/24 vs 23/24 Eventos adversos graves 8/24 vs 3/24 |
| Mathew 2022 (CTRI/2018/11/016342) | Pacientes com SNCD e SNRF (n = 41) | ECR, aberto | 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 2 doses com intervalo de 1 semana) + CE (n = 21) | Número de recaídas em 6 meses 0,30 (IC de 95%: 0,06 a 0,87) vs 0,50 (IC de 95%: 0,16 a 1,18) Número de recaídas em 12 meses 0,85 (IC de 95%: 0,49 a 1,38) vs 0,42 (IC de 95%: 0,15 a 0,91) Número de pacientes com recaídas em 6 meses 4/20 vs 4/20 Número de pacientes com recaídas em 12 meses 9/20 vs 9/20 Dose cumulativa de corticoide 0,11 (IC de 95%: 0,05 a 0,24) vs 0,11 (IC de 95%: 0,04 a 0,19) Eventos adversos 20/20 vs 20/20 (p = 0,015) Eventos adversos graves 1/20 vs 1/20 (p=0,98) |
| | | | | TAC (0,1-0,2mg/kg, duas doses por dia) + CE (n=20) | |
| Ravani 2011 (EudraCT2008-004486-26) | Pacientes com SNCD e dependentes de CNI (n = 54) | ECR, aberto | 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 1 a 2 doses, com intervalo de 1 semana) + CE (n = 27) | Número de pacientes com recaídas em 6 meses 5/27 vs 13/27 Eventos adversos 5/27 vs 0/27 Eventos adversos graves 2/27 vs 0/27 |
| | | | | CsA ou TAC + CE (n = 27) | |
| Ravani 2015 (EudraCT2008-004486-26) | Pacientes com SNCD (n = 30) | ECR, aberto, não inferioridade | 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 1 dose) + CE (n=15) | Número de pacientes com recaídas em 6 meses 1/15 vs 14/15 Número de pacientes com recaídas em 12 meses 5/15 vs 15/15 |

| | | | | | |
|---|---|-------------|----------|--|---|
| | | | | CE (n = 15) | Dose cumulativa de corticoide 0,09 (DP = 0,21) vs 0,54 (DP = 0,39) Eventos adversos 15/15 vs 0/15 Eventos adversos graves 1/15 vs 0/15 |
| Ravani 2020 Ravani 2021 (EudraCT2008-004486-26) | Pacientes com SNCD, que necessitam de baixas doses de corticoide (n = 30) | ECR, aberto | 48 meses | RTX (375 mg/m ² , 1 dose) + CE (n = 15) | Número de pacientes com recaídas em 6 meses 0/15 vs 13/15 Número de pacientes com recaídas em 12 meses 2/15 vs 14/15 |
| | | | | CE (n = 15) | |
| Su 2022 (NR) | Pacientes com SNCD e SNRF (n = 44) | ECR | 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 1 ou 2 doses, com intervalo de 1 semana) + CsA ou TAC + CE (n = 22)** | Número de recaídas em 6 meses 0 (IC de 95%: 0 a 0,25) vs 1,00 (IC de 95%: 0 a 1,00) Número de recaídas em 12 meses 0,50 (IC de 95%: 0 a 1,00) vs 2,00 (IC de 95%: 1,00 a 3,00) Número de pacientes com recaídas em 6 meses 5/22 vs 15/22 Número de pacientes com recaídas em 12 meses 12/22 vs 21/22 Taxa de resposta parcial 8/22 vs 5/22 Dose cumulativa de corticoide 0,15 (DP = 0,13) vs 0,27 (DP = 0,16) Eventos adversos 14/22 vs 12/22 Eventos adversos graves 1/22 vs 1/22 |
| | | | | CsA ou TAC + CE (n = 22) | |
| Wang 2022 (NR) | Pacientes com SNCD e SNRF (n = 51) | ECR | 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 2 doses, com intervalo de 6 meses) + CE (n = 17) | Número de recaídas em 12 meses 0,5 (DP = 0,6) vs 1,2 (DP = 0,6) vs 1,1 (DP = 0,9) Número de pacientes com recaídas em 6 meses 0/17 vs 13/17 vs 8/17 Número de pacientes com recaídas em 12 meses 6/17 vs 15/17 vs 1/17 Dose cumulativa de corticoide 0,146 (DP = 0,091) vs 0,327 (DP = 0,160) vs 0,279 (DP = 0,199) |
| | | | | CPM (10 mg/Kg/dia) + CE (n = 17) | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|
| | | | | TAC (0,1-0,15 mg/Kg, duas vezes ao dia) + CE (n = 17) | Eventos adversos Foram observados 24 EA no grupo tratado com RTX+CE, 50 EA no grupo que recebeu CPM+CE e 34 EA no grupo TAC+CE. Não foi reportado o número de pacientes com EA. |
|--|--|--|--|--|---|

Legenda: SNCD = síndrome nefrótica corticodependente, SNRF = síndrome nefrótica recaída frequente, ECR = ensaio clínico randomizado, RTX = rituximabe, CE = corticoide, TAC = tacrolimo, CPM = ciclofosfamida, NR = não relatado, DP = desvio padrão, *Apenas dados do grupo tratado com rituximabe. **Co-intervenção: micofenolato de mofetila

5.3.3. Estudos observacionais

Quatro estudos observacionais²²⁻²⁵ atenderam aos critérios de elegibilidade deste PTC e as características e principais resultados estão descritos no Quadro 5.

Quadro 5. Caracterização dos estudos observacionais incluídos (n=4).

| Autor ano | População (n) | Desenho | Seguimento | Intervenção (n) | | Desfechos reportados |
|---------------|-----------------------------|----------------------|-----------------|---|--|---|
| | | | | Controle (n) | | |
| Iorember 2018 | Pacientes com SNCD (n = 18) | Coorte retrospectiva | Mínimo 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 2 doses, com intervalo de 1 semana) + CsA ou TAC + CE (n=10) | CsA ou TAC (CsA 3-5g/Kg/dia ou TAC 0,05-0,1mg/Kg/dia) + CE (n=8) | Número de recaídas/ano 0,70 (DP = 0,80) vs 0,83 (DP = 0,78) recaídas/ano; p > 0,05 Número de pacientes com recaídas em 6 meses 3/10 (30%) vs 2/8 (25%) - RR = 1,20 (IC de 95%: 0,26 a 5,53; p = 0,815) Número de pacientes com recaídas em 12 meses 6/10 (60%) vs 6/8 (75%) - RR = 0,80 (IC de 95%: 0,42 a 1,52) Duração da remissão 10,1 (DP = 4,9) vs 9,12 (DP = 7,4) meses Tempo sem corticoide 7,3 (DP = 7,4) vs 3,2 (DP = 3,0) meses Número de hospitalizações/ano 31 vs 8 (p = 0,001) ^a |

| | | | | | |
|------------|---|----------------------|-----------------|---|---|
| Kari 2020 | Pacientes com SNCD e SNRF (n = 46) | ECNR | Mínimo 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 2 doses, com intervalo de 2 semanas) +CE (n = 19) ^b | Número de pacientes com recaída em 6 meses 3/19 (15,8%) vs 2/27 (7,4%) - RR = 2,13 (IC de 95%: 0,39 a 11,5; p = 0,380) Número de pacientes com recaída em 12 meses 3/19 (15,8%) vs 10/27 (7,4%) - RR = 0,43 (IC de 95%: 0,14 a 1,35) Dose cumulativa de corticoide 0,08 mg/Kg/dia (DP = 0,108) vs 0,36 mg/Kg/dia (DP = 0,342) Eventos adversos 1/19 (5,2%) vs 7/27 (25,9%) - RR = 0,20 (IC de 95%: 0,02 a 1,51; p = 0,120) Duração da remissão 6,3 vs 6,9 meses |
| | | | | CPM (3mg/Kg/dia, 8 semanas) + CE (n=27) ^b | |
| Kim 2014 | Pacientes com SNCD, SNRF e SNCR ^c (n = 80) | Coorte retrospectiva | 6 a 75 meses | RTX (375 mg/m ² , 1 ou 2 doses, com intervalo de 1 semana) + CE (n = 6) | Número de pacientes com recaída em 12 meses 1/6 (16,7%) vs 1/23 (4,3%) Remissão parcial 0/6 (0%) vs 4/23 (17,4%) |
| | | | | TAC (0,1 mg/kg/dia, duas vezes ao dia) + CE (n = 23) | |
| Sinha 2012 | Pacientes com SNCD (n = 23) | Coorte retrospectiva | Mínimo 12 meses | RTX (375 mg/m ² , 1 ou 2 doses, com intervalo de 1 semana) + CE (n=10) | Número de recaídas em 6 meses 0,3 (DP = 0,5) vs 0,3 (DP = 0,6) Número de recaídas em 12 meses 0,8 (DP = 1,0) vs 0,9 (DP = 1,1) Número de pacientes com recaídas em 12 meses 5/10 (50%) vs 7/13 (53,8%) Dose cumulativa de corticoide 0,13 mg/Kg/dia (DP = 0,12) vs 0,19 mg/Kg/dia (DP = 0,07) Eventos adversos 3/10 (30%) vs 1/13 (7,6%) |
| | | | | TAC (0,1-0,2 mg/Kg/dia) + CE (n = 13) | |

Legenda SNCD = síndrome nefrótica corticodependente, SNCR = síndrome nefrótica corticorresistente, SNRF = síndrome nefrótica recaída frequente, ECNR = ensaio clínico não randomizado, RTX = rituximabe, CsA = ciclosporina, TAC = tacrolimo, CE = corticoide, DP = desvio padrão. RR = risco relativo, a. 22 internações do grupo do rituximabe foram para administração do medicamento. b. Co-intervenção: Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). C. Considerados os dados dos pacientes com SNCD e SNRF.

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

6.1. Análise do risco de viés das revisões sistemáticas

A avaliação da qualidade metodológica das RS foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR 2.0 (*A MeASurement Tool to Assess Systematic Reviews*)²⁶. A versão 2.0 da ferramenta foi desenvolvida para avaliação de RS de ECR e não randomizados por meio de 16 domínios, dos quais sete são considerados críticos: registro do protocolo antes do início da RS (Item 2), adequação da busca na literatura (Item 4), justificativa para exclusão de estudos (Item 7), avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (Item 9), métodos meta-analíticos (Item 11), interpretação dos resultados considerando o risco de viés (Item 13), avaliação e impacto de viés de publicação (Item 15)²⁶. Quanto maior o número de falhas nos domínios críticos, menor a confiança nos resultados (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas.

| Autor ano | Itens do AMSTAR-2 | | | | | | | | | | | | | | | Número de falhas críticas | |
|--------------|-------------------|----|---|----|---|---|----|---|----|----|-----|----|-----|----|-----|---------------------------|---|
| | 1 | 2* | 3 | 4* | 5 | 6 | 7* | 8 | 9* | 10 | 11* | 12 | 13* | 14 | 15* | 16 | |
| Chang 2021 | S | N | S | P | N | N | N | P | P | N | N | N | N | S | S | S | 4 |
| Gao 2021 | S | S | N | N | S | S | S | P | S | N | S | S | N | S | S | S | 1 |
| Larkins 2024 | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | 0 |
| Liu 2021 | S | N | S | P | S | S | N | N | N | N | N | N | N | S | N | S | 6 |
| Tan 2019 | S | S | N | S | S | S | N | P | S | N | S | N | N | S | S | S | 2 |

*Domínios críticos.

Legenda: S = sim; N = não; P = parcialmente sim. Item 1: Pergunta e inclusão; Item 2: Protocolo; Item 3: Desenho de Estudo; Item 4: Pesquisa abrangente; Item 5: Seleção dos estudos; Item 6: Extração dos dados em duplicata; Item 7: Justificativa dos estudos excluídos; Item 8: Detalhes dos estudos incluídos; Item 9: Risco de viés; Item 10: Fontes de financiamento; Item 11: Métodos estatísticos; Item 12: Risco de viés na meta-análise; Item 13: Risco de viés em estudos individuais; Item 14: Explicação da heterogeneidade; Item 15: Viés de publicação; Item 16: Conflito de interesse.

6.2. Análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0*²⁷. Os desfechos de eficácia foram avaliados por intenção de tratar para evitar a superestimação dos efeitos (Figura 2). Já os desfechos de segurança foram avaliados por protocolo, para evitar subestimação do risco (Figura 3).

A análise do risco de viés dos desfechos de eficácia envolveu nove ECR. Em relação ao processo de randomização, a maior parte dos estudos possui baixo risco de viés, exceto o estudo de Wang et al. (2022)²¹. Neste estudo, o processo de randomização não foi descrito. Quanto ao domínio relacionado ao desvio da intervenção pretendida e desfecho incompleto, o estudo de Ahn et al. (2018)¹⁰ foi considerado como alto risco de viés devido à análise ter sido realizada por protocolo e não haver dados de recaída para dez pacientes randomizados.

Os estudos que relataram a dose cumulativa de corticoide foram classificados com algumas preocupações no domínio de mensuração do desfecho pela ausência de descrição de como este desfecho foi avaliado²⁷. Apenas o estudo de Iijima et al. (2014)¹⁴ foi classificado como baixo risco de viés neste domínio por se tratar de estudo duplo-cego. Quanto ao domínio de seleção dos resultados reportados, os estudos de Wang et al. (2022)²¹ e Su et al. (2022)²⁰ foram classificados com algumas preocupações devido a não identificação do protocolo de pesquisa.

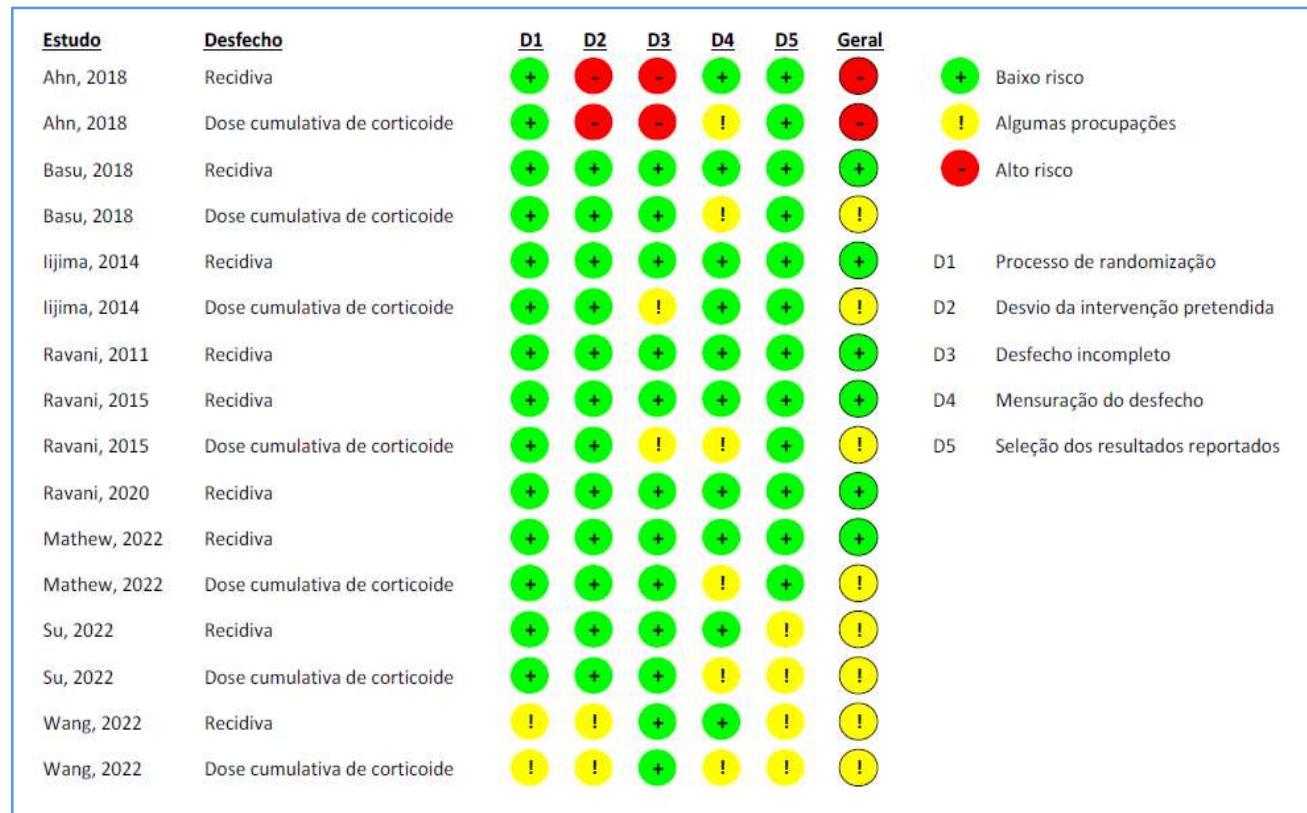


Figura 2: Risco de viés dos estudos incluídos para os desfechos de eficácia, avaliados pela ferramenta RoB 2.0. **Fonte:** Elaboração própria. Legenda: D: Domínio.

Sete ensaios clínicos randomizados reportaram o número de pacientes com EA. Os estudos de Iijima et al. (2014)¹⁴, Mathew et al. (2022)¹⁶ e Ravani et al. (2011)²⁸ foram classificados como de alto risco de viés devido à análise dos dados por intenção de tratar e não por protocolo, com risco de subestimar os EA observados no estudo. Quanto ao domínio de mensuração do desfecho, quatro estudos foram classificados como algumas preocupações devido à falta de cegamento e de monitoramento de comitê externo dos EA relatados. Como são desfechos relatados pelo paciente, há risco de avaliação com viés devido ao conhecimento da intervenção recebida²⁷.

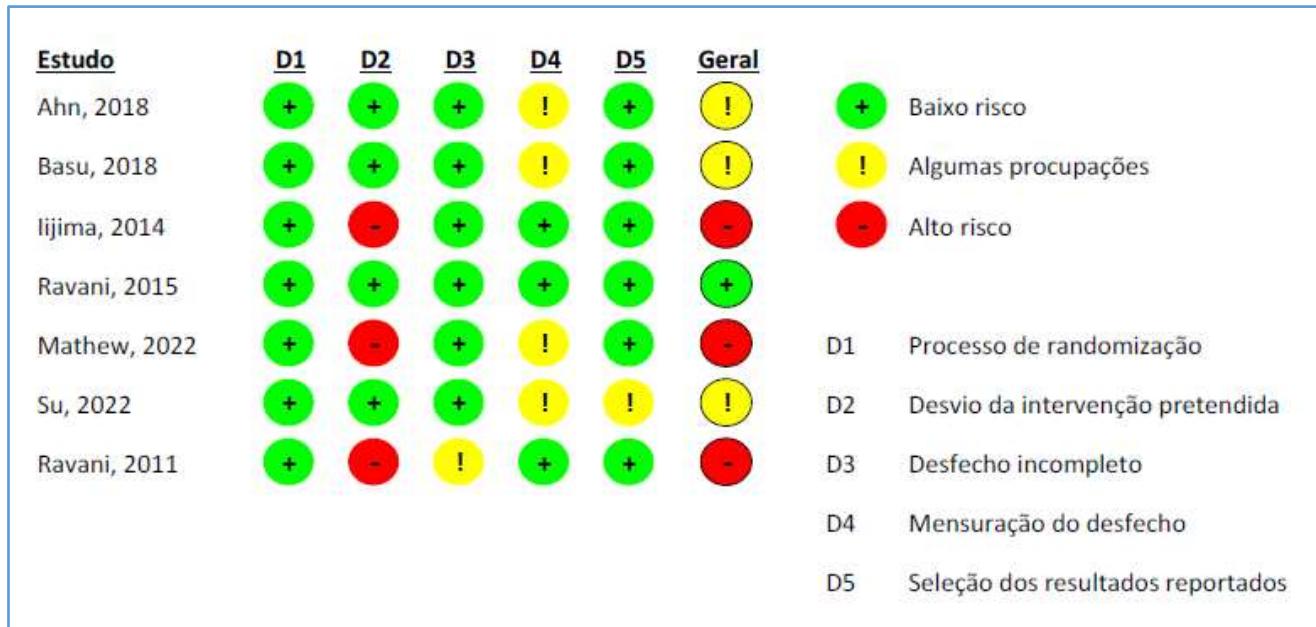


Figura 3: Risco de viés dos estudos incluídos para os desfechos de segurança, avaliados pela ferramenta RoB 2.0.

Legenda: D: Domínio. Fonte: Elaboração própria.

6.3. Análise do risco de viés dos estudos observacionais

Os estudos observacionais, com grupo comparador, foram avaliados por meio da ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I)²⁹. O Quadro 7 apresenta a análise realizada.

Quadro 7: Risco de viés dos estudos observacionais para os desfechos reportados, avaliados pela ferramenta ROBINS-I

| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Domínio 6 | Domínio 7 | Geral |
|----------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Iorember, 2018 | Recaídas em 6 meses | Sério | Moderado | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Sério |
| Kari, 2020 | Recaídas em 12 meses | Sério | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Sério |
| | Eventos adversos | Sério | Baixo | Moderado | Baixo | Moderado | Moderado | Baixo | Sério |
| Kim, 2014 | Recaídas em 12 meses | Sério | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Sério |
| Sinha, 2012 | Recaída em 6 meses | Sério | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Sério |
| | Eventos adversos | Sério | Baixo | Moderado | Baixo | Moderado | Moderado | Baixo | Sério |

Legenda: Domínio 1: Viés por confundimento; Domínio 2: Viés na seleção dos participantes; Domínio 3: Viés na classificação das intervenções; Domínio 4: Viés por desvio das intervenções pretendidas; Domínio 5: Viés por dados faltantes; Domínio 6: Viés na medida dos desfechos; Domínio 7: Viés na seleção dos resultados reportados.

O risco de viés dos estudos observacionais incluídos foi considerado sério para todos os desfechos reportados. Todos os estudos não realizaram as análises dos fatores confundidores^{22,23,25}. Além disso, a seleção dos participantes no estudo de loember et al (2018)²² foi com base na resposta aos tratamentos recebidos anteriormente para o grupo que recebeu RTX. Já a seleção do tratamento dos estudos Kari et al (2020) e Sinha et al (2012)²⁵ foi realizada pelos familiares dos pacientes. Dois estudos apresentaram moderado risco de viés por dados faltantes e na medida dos desfechos para EA^{23,25}. Os estudos não deixam claro se todos os pacientes foram avaliados para EA ou quais EA foram monitorados. Além disso, o relato dos EA pode ter sido influenciado pelo conhecimento da intervenção recebida.

6.4. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Considerando que as RS incluem os mesmos ECR, optamos por descrever os resultados reportados pela de melhor qualidade metodológica⁷. Na meta-análise, os estudos que envolveram os CNI (CsA ou TAC) foram agrupados.

6.4.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

6.4.1.1. Número de recaídas em 6 meses

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

As revisões sistemáticas incluídas neste PTC não reportaram o número de recaídas por pacientes⁵⁻⁹.

Dois ensaios clínicos apresentaram os dados da média do número de recaídas por paciente (Figura 4)^{16,20}. Não houve diferença entre os grupos para este desfecho ($DM = -0,63$; IC de 95%: -1,41 a 0,16; $I^2 = 72\%$, 2 ECR, 84 participantes)^{16,20}, sendo que na análise de subgrupos, o número de recaídas é menor quando o RTX foi associado a CNI e CE ($DM = -1,00$; IC de 95%: -1,52 a -0,48; 1 ECR, 44 participantes)²⁰.

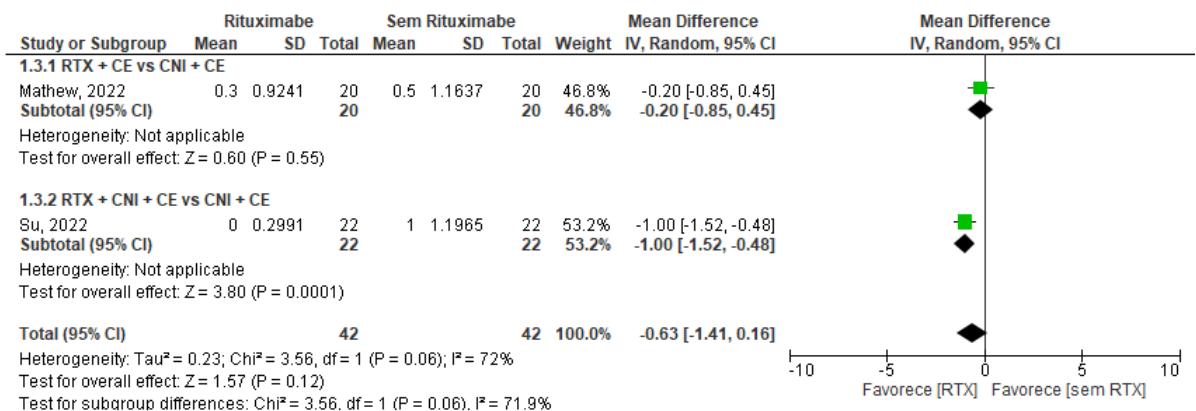


Figura 4: Gráfico de floresta do número de recaídas por paciente em até 6 meses. Fonte: Elaboração própria. Legenda: RTX: rituximabe; CE: corticoide; CNI: inibidor de calcineurina.

Estudos observacionais

No estudo de Sinha et al (2012)²⁵, que reportou o número de recaídas por paciente em 6 meses, não houve diferença entre os participantes que receberam RTX e CE e aqueles que receberam TAC e CE (DM = -0,00; IC de 95%: -0,45 a 0,45, 1 coorte retrospectiva, 23 participantes).

6.4.1.2. Número de pacientes com recaídas em 6 meses

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

A Figura 5 apresenta a análise do número de pacientes com recaída em até 6 meses, com diversos comparadores (CE, CNI e CPM) que receberam uma ou duas doses de RTX. **Houve redução do risco de recaída de 77% nos pacientes que receberam RTX (RR = 0,23; IC de 95%: 0,12 a 0,48; I $\mathbf{^2} = 56\%$, 8 ECR, 434 participantes)^{10,11,16–18,20,21,28}.** Resultado semelhante foi identificado na revisão sistemática publicada por Larkins et al. (2024) (RR = 0,22; IC de 95%: 0,11 a 0,43; I $\mathbf{^2} = 44\%$, 5 ECR, 182 participantes)⁷.

Considerando os subgrupos por esquema terapêutico recebido, não houve diferença no risco de recaída em 6 meses quando o RTX associado ao CE foi comparado ao CNI associado ao CE (RR = 0,30; IC de 95%: 0,09 a 1,02; I $\mathbf{^2} = 61\%$, 4 ECR, 242 participantes)^{10,11,16,21}. Já quando a associação de RTX, CNI e CE foi comparada a CNI e CE, houve benefício da adição de RTX ao tratamento (RR = 0,36; IC de 95%: 0,20 a 0,65; I $\mathbf{^2} = 0\%$, 2 ECR, 98 participantes)^{20,28}. Da mesma forma, houve benefício da associação de RTX a CE comparado a CE ou CPM com CE, respectivamente (RR = 0,06; IC de 95%: 0,01 a 0,27; I $\mathbf{^2} = 0\%$; 2 ECR, 60 participantes e RR = 0,04; IC de 95%: 0 a 0,58; 1ECR, 34 participantes)^{17,18,21}.

O ensaio clínico publicado por Iijima et al. (2014) não foi incluído na meta-análise, uma vez que os participantes receberam quatro doses de RTX. Neste estudo, também houve benefício do RTX associado ao CE quando comparado ao placebo e CE, com redução do risco de recaída em 6 meses (RR = 0,27; IC de 95%: 0,13 a 0,55, 1 ECR, 48 participantes)¹⁴.

Estudos observacionais

Os estudos de Ioreember et al (2018) e Kari et al. (2020) reportaram o número de pacientes com recaídas em 6 meses. Não houve diferença entre os participantes que receberam RTX associado ao CNI e CE comparado a CNI e CE (RR = 1,20; IC de 95%: 0,26 a 5,53, p = 0,815; 1 coorte retrospectiva, 18 pacientes). Da mesma forma, não houve diferença entre os participantes que receberam RTX com CE comparado a CPM e CE (RR = 2,13; IC de 95%: 0,39 a 1,55, p = 0,380; 1 ECNR, 46 participantes)^{22,23}.

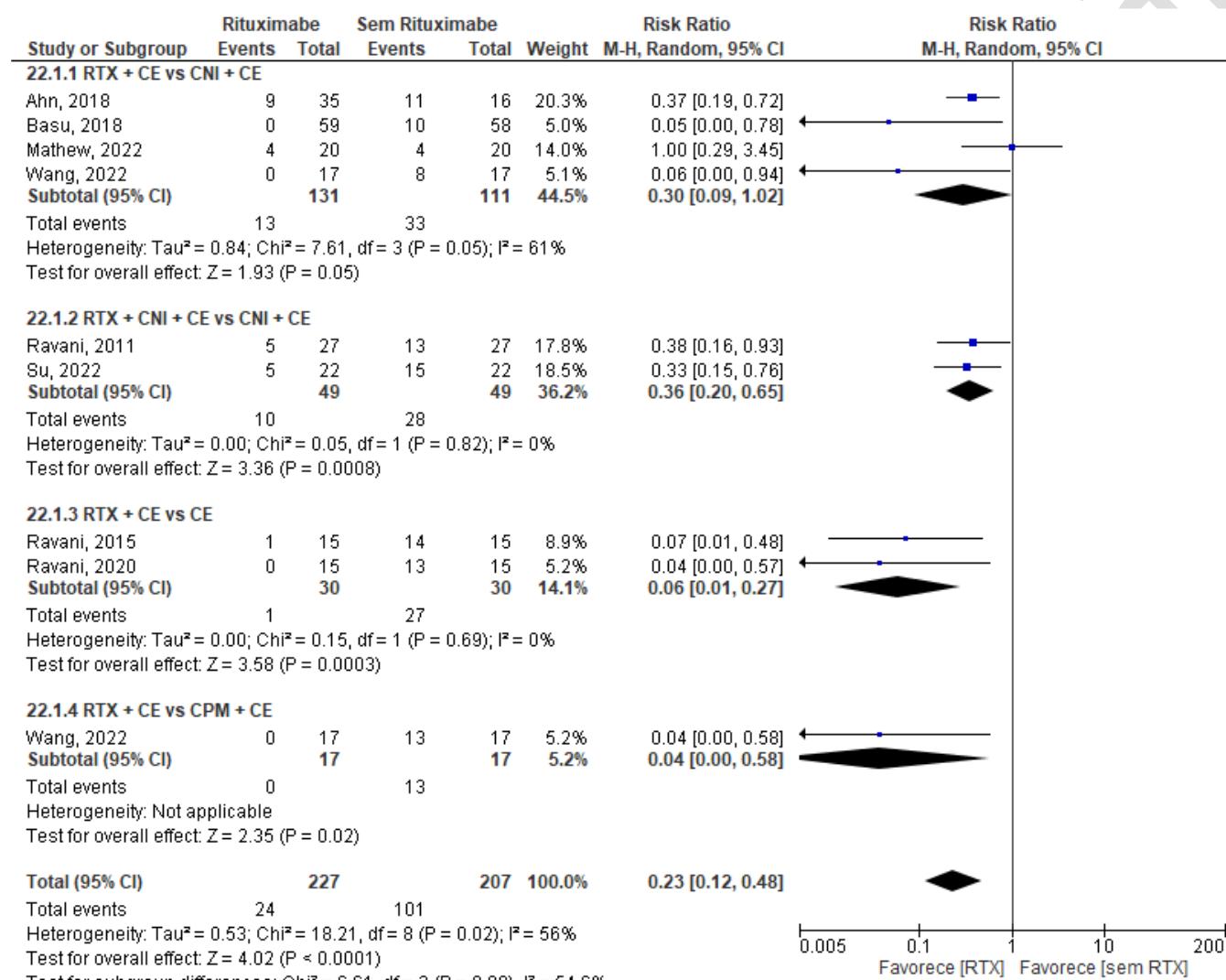


Figura 5: Gráfico de floresta do número de pacientes com recaída em até 6 meses. Fonte: Elaboração própria. Legenda: RTX: rituximabe; CE: corticoide; CNI: inibidor de calcineurina; CPM: ciclofosfamida.

6.4.1.3. Número de recaídas em 12 meses

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

As revisões sistemáticas avaliadas neste PTC não reportaram este desfecho⁵⁻⁹.

Quatro ensaios clínicos apresentaram os dados da média do número de recaídas por paciente, avaliados após 12 meses de seguimento (**Figura 6**). Não houve diferença entre os grupos para este desfecho no grupo que recebeu RTX associado a CE comparado a CNI e CE (DM = -0,24; IC de 95%: -0,86 a 0,39; I² = 67%, 4 ECR, 152 participantes)^{10,11,16,21}. Já a associação de RTX com CNI e CE mostrou redução do número de recaídas em 12 meses quando comparado a CNI e CE (DM = -1,50; IC de 95%: -2,2 a -0,80, 1 ECR, 44 participantes)²⁰. Também houve benefício da associação de RTX e CE comparado a CPM e CE (DM = -0,70; IC de 95%: -1,10 a -0,30, 1 ECR, 34 participantes)²¹. Na análise incluindo todos as comparações, a associação do RTX parece reduzir o número de recaídas em 12 meses (DM = -0,56, IC de 95%: -1,08 a -0,04, I² = 75%, 5 ECR, 213 participantes)^{10,11,16,20,21}.

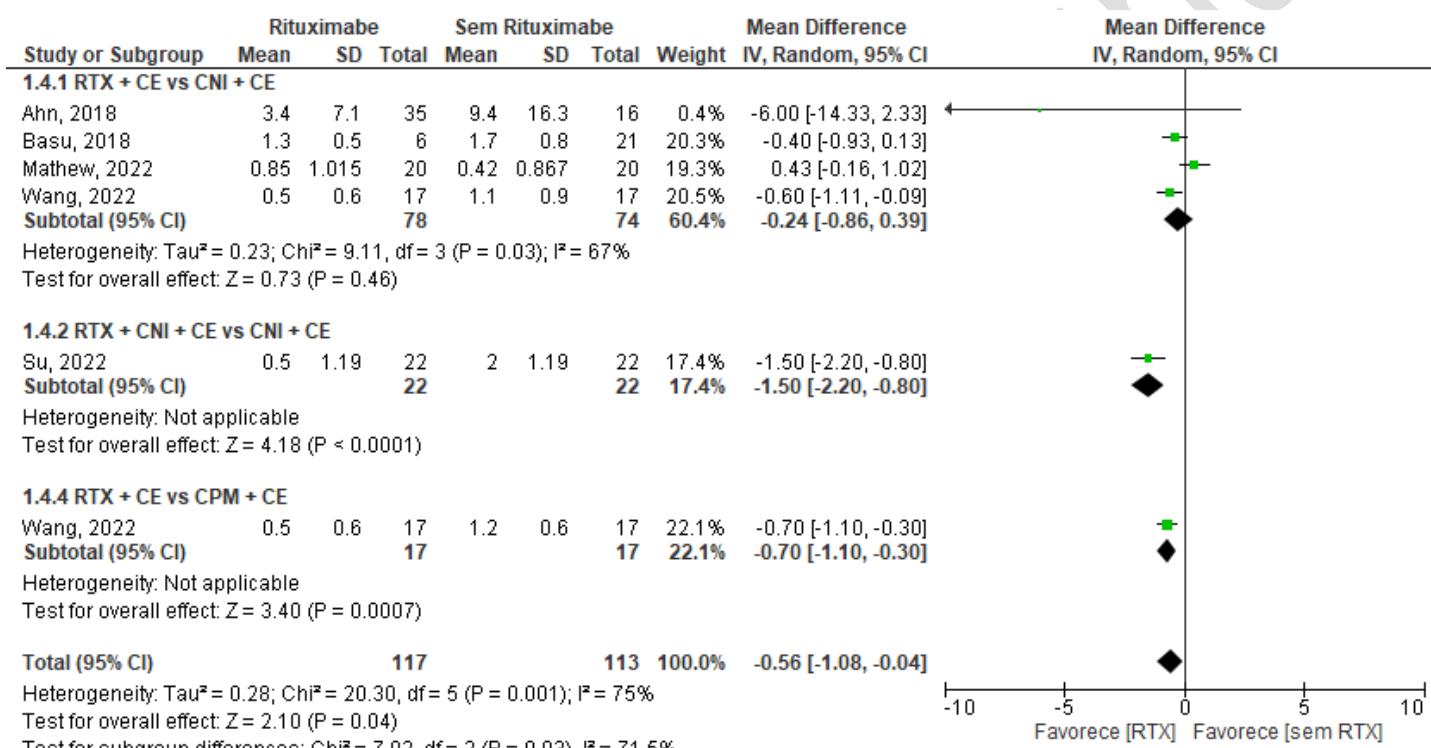


Figura 6: Gráfico de floresta do número de recaídas por paciente em até 12 meses. Fonte: Elaboração própria. Legenda: RTX: rituximabe; CE: corticoide; CNI: inibidor de calcineurina; CPM: ciclofosfamida.

Estudos observacionais

O número de recaídas em 12 meses foi relatado por dois estudos observacionais^{22,25}. E não houve diferença estatisticamente significativa para as comparações RTX associado a CNI e CE versus CNI e CE (DM = -0,13; IC de 95%: -0,86 a 0,60, 1 coorte retrospectiva, 18 pacientes)²² e RTX associado a CE versus TAC e CE (DM = -0,10; IC de 95%: -0,96 a 0,76, 1 coorte retrospectiva, 23 pacientes)²⁵.

6.4.1.4. Número de pacientes com recaídas em 12 meses

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

A **Figura 7** apresenta a análise do número de pacientes com recaída em 12 meses. Houve redução do risco de recaída de 48% nos pacientes que receberam RTX ($RR = 0,52$; IC de 95%: 0,35 a 0,78; $I^2 = 67\%$, 7 ECR, 365 participantes)^{10,11,16-18,20,21}. A revisão sistemática publicada por Larkins et al. (2024) não demonstrou redução do risco de recaídas ($RR = 0,38$; IC de 95%: 0,13 a 1,09; $I^2 = 87\%$, 3 ECR, 108 participantes)⁷.

Assim como na avaliação aos 6 meses, não houve diferença no número de pacientes com recaída em 12 meses quando o RTX associado a CE foi comparado a CNI e CE ($RR = 0,75$; IC de 95%: 0,37 a 1,50; $I^2 = 71\%$, 4 ECR, 244 participantes)^{10,11,16,21}. Já a associação de RTX, CNI e CE mostrou benefício quando comparada a CNI e CE ($RR = 0,57$; IC de 95%: 0,39 a 0,85; 1 ECR, 44 participantes)²⁰. Igualmente, houve benefício da associação de RTX e CE comparado a CE ou a CPM com CE ($RR = 0,26$; IC de 95%: 0,11 a 0,64; $I^2 = 40\%$, 2 ECR, 60 participantes^{17,18} e $RR = 0,40$; IC de 95%: 0,21 a 0,78; 1 ECR, 34 participantes²¹) (Figura 7). O estudo de Iijima et al. (2014) também mostrou benefício da associação de RTX com CE comparado a placebo e CE ($RR = 0,74$; IC de 95%: 0,56 a 0,97; 1 ECR, 48 participantes)¹⁴.

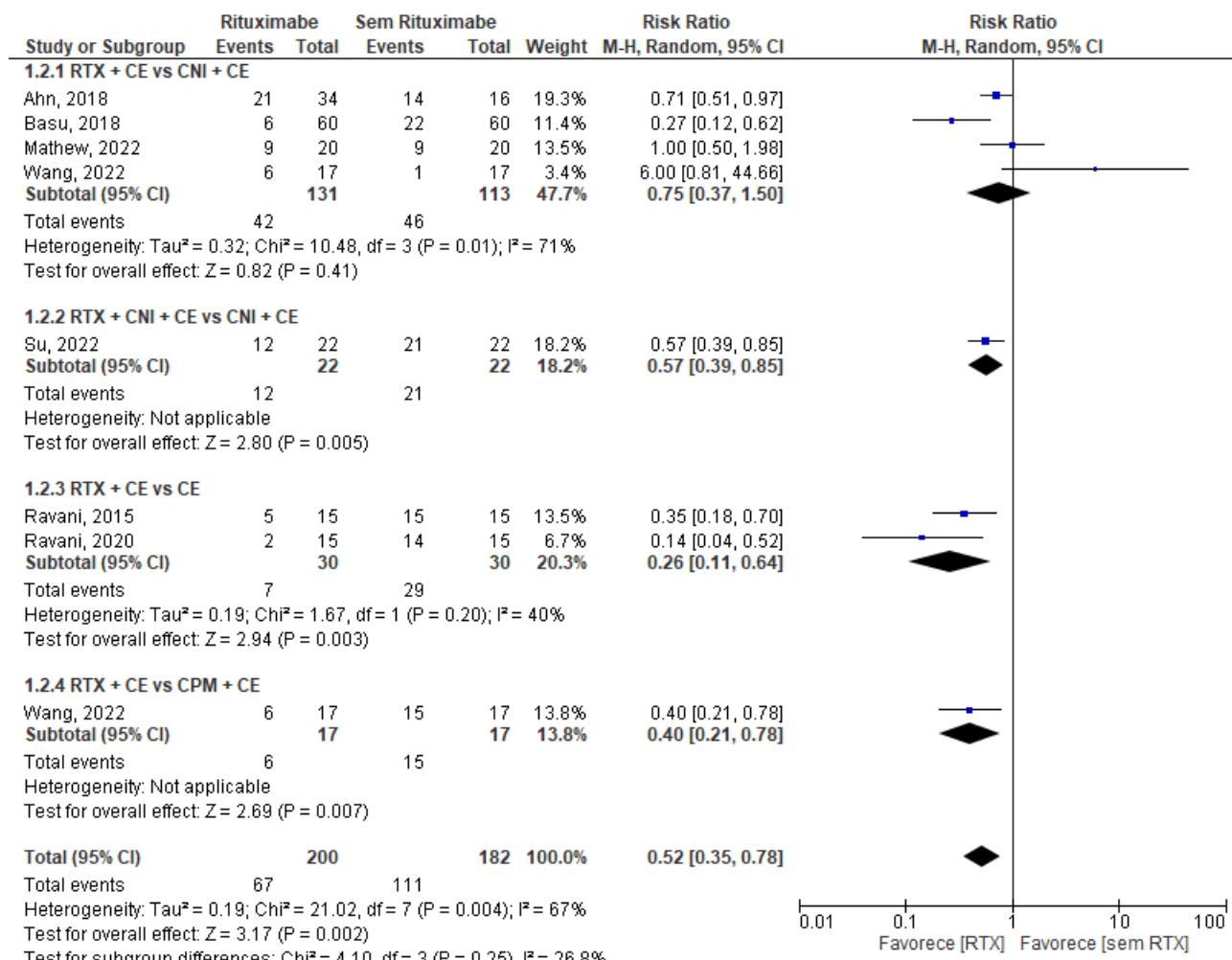


Figura 7: Gráfico de floresta do número de pacientes com recaída em até 12 meses. Fonte: Elaboração própria. Legenda: RTX: rituximabe; CE: corticoide; CNI: inibidor de calcineurina; CPM: ciclofosfamida.

Estudos observacionais

O número de pacientes com recaídas em 12 meses não foi estatisticamente significativo para as comparações RTX associado a CNI e CE versus CNI e CE (RR = 0,80; IC de 95%: 0,42 a 1,52; 1 coorte retrospectiva, 18 pacientes)²², RTX associado a CE versus TAC e CE (RR = 0,93; IC de 95%: 0,42 a 2,06, 1 coorte retrospectiva, 23 pacientes)²⁵ e RTX associado a CE comparado a CPM e CE (RR = 0,43; IC de 95%: 0,14 a 1,35; 1 ECR, 46 participantes)²³.

6.4.1.5. Taxa de resposta parcial

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

A taxa de resposta parcial foi avaliada apenas no ECR publicado por Su et al. (2022)²⁰. A remissão parcial foi obtida em oito pacientes (36,4%) que receberam RTX e CE e em cinco pacientes (22,7%) que receberam o tratamento com CNI e CE (RR = 1,60; IC de 95%: 0,62 a 4,13; 1 ECR, 44 participantes).

Estudos observacionais

O estudo de Kim et al. (2014) foi o único estudo observacional identificado que reportou a taxa de resposta parcial. Entre os pacientes que receberam RTX, nenhum atingiu resposta parcial. Já entre os pacientes que receberam TAC, quatro pacientes (18%) atingiram resposta parcial²⁴.

6.4.1.6. Dose cumulativa de corticoide

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Houve redução da dose cumulativa de corticoide (mg/Kg/dia) no grupo que recebeu RTX ($DM = -0,15$; IC de 95%: $-0,21$ a $-0,09$; $I^2 = 55\%$, 6 ECR, 335 participantes)^{10,11,16,17,20,21} (Figura 8). A revisão sistemática publicada por Chang et al. (2021) apresentou dados semelhantes ($DM = -0,16$; IC de 95%: $-0,21$ a $-0,12$; $I^2 = 0\%$; 2 ECR, 171 participantes)⁵. A redução da dose cumulativa de corticoide foi observada em todos os subgrupos avaliados. Igualmente, no estudo de Iijima et al. (2014) houve redução da dose cumulativa de corticoide (mg/Kg/dia) entre os participantes que receberam RTX e CE comparado a placebo e CE ($DM = -0,51$; IC de 95%: $-0,70$ a $-0,31$; 1 ECR, 48 participantes)¹⁴.

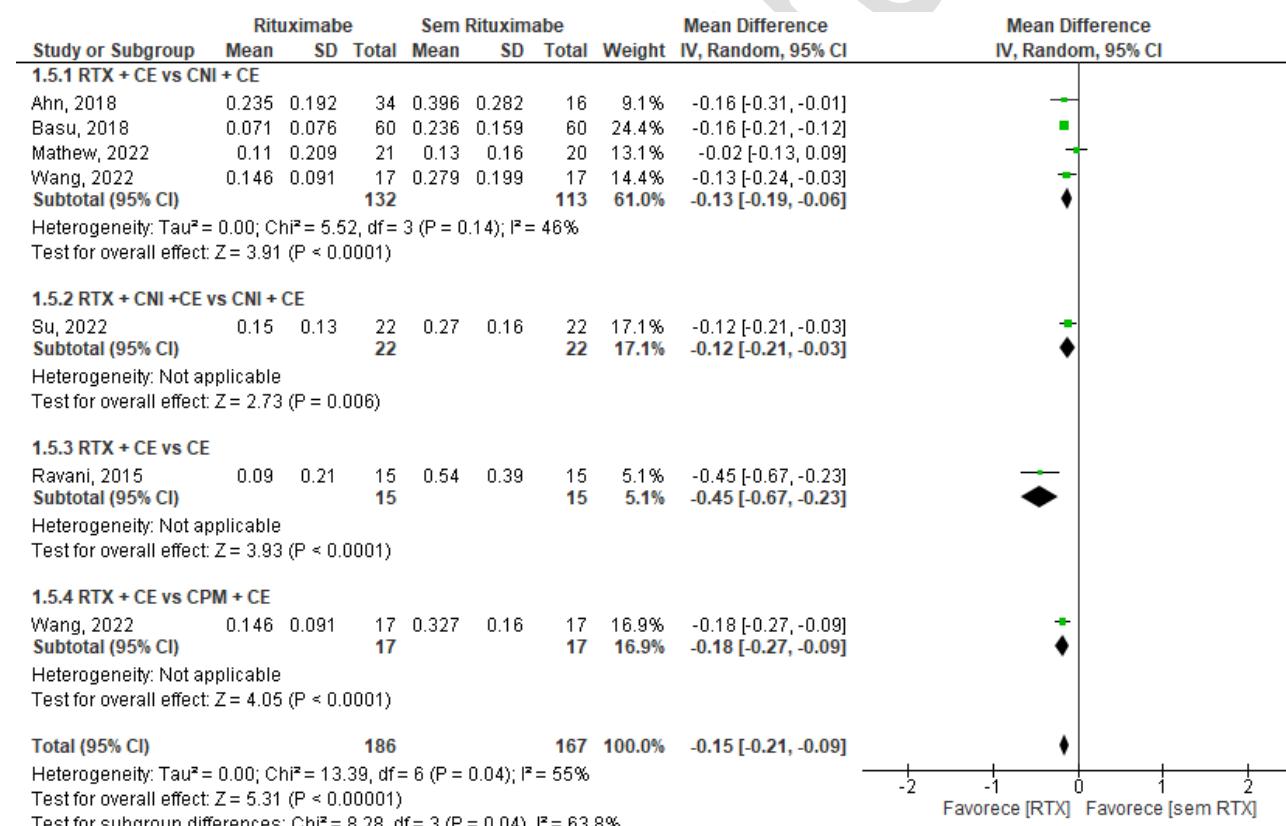


Figura 8: Gráfico de floresta da diferença de média da dose cumulativa de corticoide. Fonte: Elaboração própria. RTX: rituximabe; CE: corticoide; CNI: inibidor de calcineurina; CPM: ciclofosfamida.

Estudos observacionais

Dois estudos observacionais avaliaram a dose cumulativa de corticoide^{23,25}. No estudo de Kari et al. (2020) houve redução da dose cumulativa de corticoide (mg/Kg/dia) entre os pacientes que receberam RTX e CE comparado aos pacientes que receberam CPM e CE (DM = -0,28; IC de 95%: -0,42 a -0,14; 1 ECNR, 46 participantes)²³. Já no estudo de Sinha et al. (2012) não houve diferença entre o grupo que recebeu RTX associado a CE e o que recebeu TAC e CE (DM = -0,06; IC de 95%: -0,014 a 0,02; 1 coorte retrospectiva, 23 participantes)²⁵.

6.4.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.4.2.1. Eventos adversos

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Três revisões sistemáticas identificadas na busca também não mostraram diferença entre os grupos quanto a ocorrência de EA^{5,7,8}.

Foi realizada a meta-análise do número de pacientes com EA e não houve diferença estatística entre os grupos que receberam RTX ou outras intervenções (RR = 1,18; IC de 95%: 0,79 a 1,75; I² = 85%, 6 ECR, 342 participantes)^{10,11,16,17,20,21} (Figura 9). O ensaio clínico publicado por Ravani et al (2015) mostrou maior incidência de EA entre os participantes que utilizaram RTX comparado a CE (RR = 31,0; IC de 95%: 2,02 a 475,12; 1 ECR, 30 participantes). Isso foi relatado pela revisão publicada por Tan et al. (2019) comparando os participantes que utilizaram RTX em relação ao placebo (OR = 0,082; IC de 95%: 0,010 a 0,681; I² = NR, 2 ECR, 84 participantes)⁹. O estudo de Iijima et al (2014) não mostrou diferença na ocorrência de EA entre os pacientes que receberam quatro doses de RTX e CE e aqueles que receberam placebo e CE (RR = 1,04; IC de 95%: 0,93 a 1,17; 1 ECR, 48 participantes)¹⁴. Os principais EA associados ao RTX foram reações infusoriais, com frequência que variaram de 45,5%^{16,20} a 79%¹⁴. Outro EA reportado foi a ocorrência de infecções, com frequência de 31,8%²⁰ a 100%¹⁶.

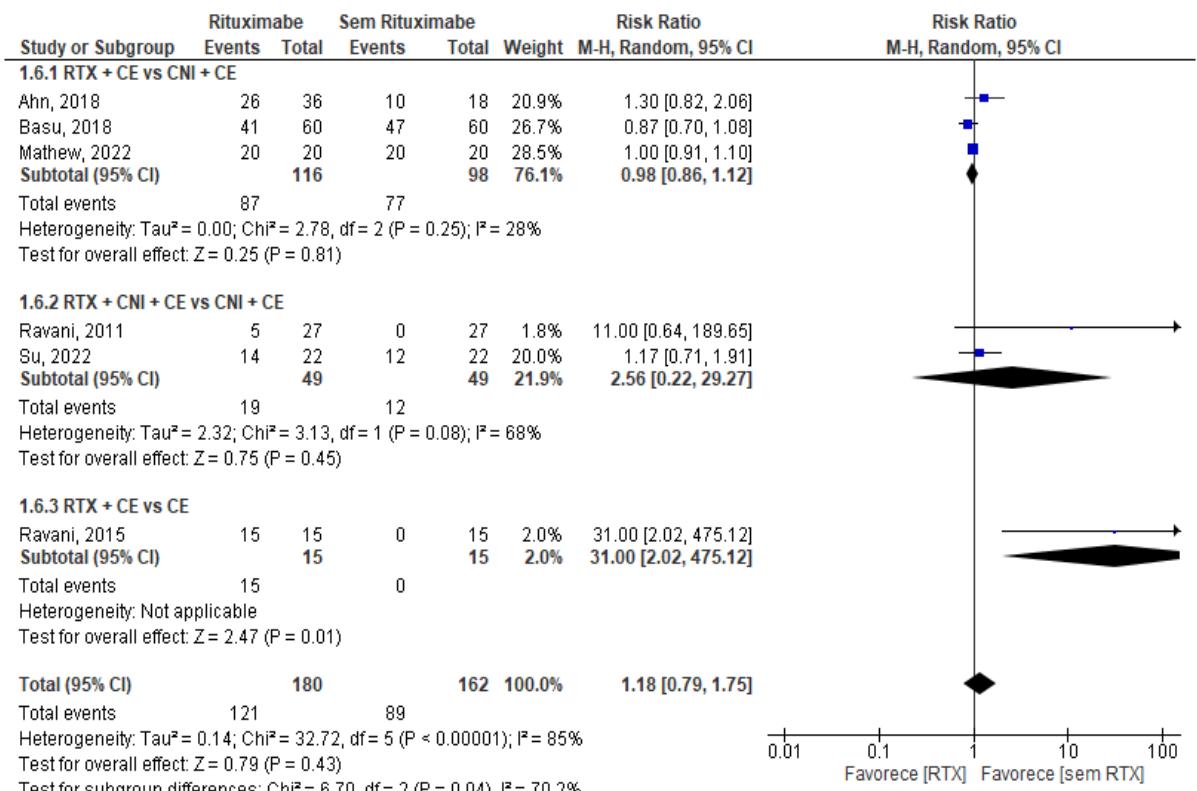


Figura 9: Gráfico de floresta com análise do número de pacientes com eventos adversos.

Fonte: elaboração própria. RTX: rituximabe; CE: corticoide; CNI: inibidor de calcineurina.

Estudos observacionais

Dois estudos observacionais reportaram dados de EA^{23,25}. Kari et al. (2020) reportaram a ocorrência de um EA no grupo que recebeu RTX associado a CE (n = 19) comparado a sete EA no grupo que recebeu CPM e CE (n = 27)²³. Já no estudo de Sinha et al. (2012) foram relatados três EA no grupo que recebeu RTX associado a CE (n = 10) comparado a um EA no grupo que recebeu TAC e CE (n = 13)²⁵.

6.4.2.2. Eventos adversos graves

Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas

A Figura 10 apresenta a análise comparativa do número de pacientes com EAG e não houve diferença entre os grupos (RR = 0,84; IC de 95%: 0,37 a 1,90; I² = 0%, 6 ECR, 342 participantes)^{10,11,16,17,20,21}. A revisão sistemática publicada por Chang et al. (2021) também não identificou diferenças na ocorrência de EAG (RR = 1,12; IC de 95%: 0,59 a 2,12; I² = 9%, 3 ECR, 222 participantes)⁵.

O estudo Iijima et al (2014) também não mostrou diferença na ocorrência de EAG entre os participantes que receberam quatro doses de RTX associado a corticoide comparado a placebo e corticoide (RR = 2,67; IC de 95%: 0,80 a 8,86)¹⁴.

Os principais EAG reportados para os pacientes que utilizaram RTX foram desconforto torácico, broncoespasmo, dor epigástrica, urticária, influenza, otite média, neutropenia^{10,14}. Não houve relato de mortes associadas ao tratamento^{10,11,14,16,17,20,28}.

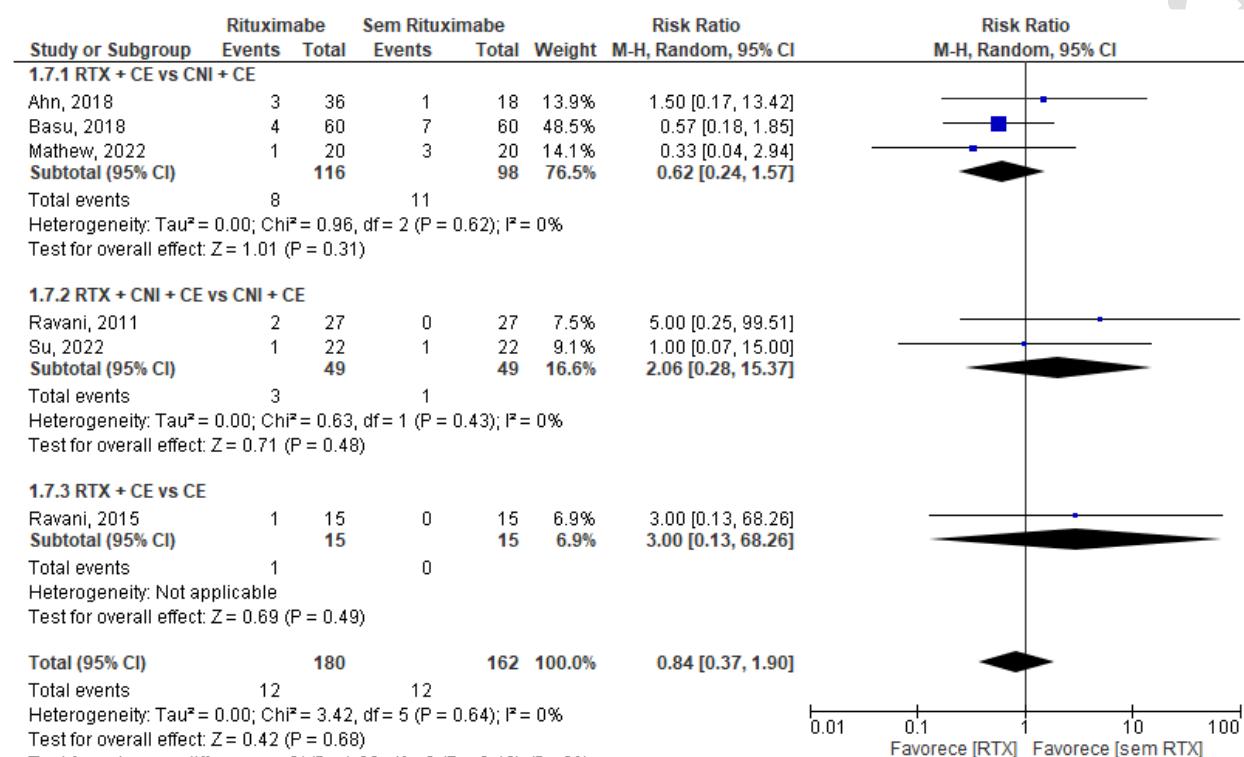


Figura 10: Gráfico de floresta com análise do número de pacientes com eventos adversos graves. Fonte: Elaboração própria. RTX: rituximabe; CE: corticoide; CNI: inibidor de calcineurina.

Estudos observacionais

Nenhum estudo observacional com comparador reportou a ocorrência de EAG²²⁻²⁵.

6.4.3. Evidências complementares

Devido à limitação de dados de segurança oriundos de estudos observacionais com comparador, o grupo elaborador optou por descrever os resultados do estudo publicado por Kobayashi et al. (2021). Tal estudo, conduzido no Japão, avaliou todos os pacientes que receberam RTX após a aprovação do uso do medicamento para SN refratária (SNCD

ou SNRF). O estudo faz parte do monitoramento pós aprovação do medicamento para esta indicação e foi conduzido em todos os 227 hospitais japoneses e incluiu 445 pacientes com idade inferior a 15 anos, onde foram identificados 288 EA. A incidência de reações infusoriais foi de 41,1% nos pacientes pediátricos (183 casos em 445 pacientes). Já a ocorrência de infecções foi reportada em 29,4% dos participantes menores de 15 anos (131 casos em 445 pacientes)³⁰. Quanto aos EAG, foram identificados 68 em 445 pacientes (15,2%), com relato de infecções de graus 3 ou superior em 32 pacientes (7,2%)³⁰.

7. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Quadros 8 a 11)³¹.

Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência da comparação rituximabe associado a corticoide comparado a inibidores de calcineurina e corticoide.

| Certeza da evidência | | | | | | | Sumário de Resultados | | | | |
|---|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|---|
| Participantes (nº estudos) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%) | | Efeito relativo (95% CI) | Efeitos absolutos potenciais | |
| | | | | | | | Com CsA e CE | Com RTX e CE | | Risco com CsA e CE | Diferença de risco com RTX e CE |
| Número de recaídas em 6 meses (seguimento: média 6 meses) | | | | | | | | | | | |
| 40 (1 ECR) | não grave | não grave | não grave | grave ^a | nenhum | Moderada ^a | 20 | 20 | - | 20 | MD 0,2 recaídas menos (0,85 menos para 0,45 mais) |
| Número de pacientes com recaída em 6 meses (seguimento: média 6 meses) | | | | | | | | | | | |
| 242 (4 ECRs) | grave ^b | grave ^c | não grave | grave ^a | nenhum | Muito baixa ^{a,b,c} | 33/111 (29,7%) | 13/131 (9,9%) | RR 0,30 (0,09 para 1,02) | 33/111 (29,7%) | 208 menos por 1.000 (de 271 menos para 6 mais) |
| Número de recaídas em 12 meses (seguimento: média 12 meses) | | | | | | | | | | | |
| 152 (4 ECRs) | grave ^b | grave ^c | não grave | grave ^a | nenhum | Muito baixa ^{a,b,c} | 74 | 78 | - | 74 | MD 0,24 recaídas menos (0,86 menos para 0,39 mais) |
| Número de pacientes com recaída em 12 meses | | | | | | | | | | | |
| 244 (4 ECRs) | grave ^d | grave ^c | não grave | grave ^a | nenhum | Muito baixa ^{a,c,d} | 45/113 (39,8%) | 36/131 (27,5%) | RR 0,75 (0,37 para 1,50) | 45/113 (39,8%) | 100 menos por 1.000 (de 251 menos para 199 mais) |

Dose cumulativa de corticoide



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|----------------------|-----|-----|---|-----|---|
| 245 (4 ECRs) | grave ^e | grave ^c | não grave | não grave | nenhum | Baixa ^{c,e} | 113 | 132 | - | 113 | MD 0.13 mg/Kg/dia menor (0.19 menor para 0.06 menor) |
|-----------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|----------------------|-----|-----|---|-----|---|

Eventos adversos

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|----------------------|---------------|----------------|------------------------------------|---------------|--|
| 214 (3 ECRs) | grave ^e | não grave | não grave | grave ^a | nenhum | Baixa ^{a,e} | 77/98 (78,6%) | 87/116 (75,0%) | RR 0,98 (0,86 para 1,12) | 77/98 (78,6%) | 16 menos por 1.000 (de 110 menos para 94 mais) |
|-----------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|----------------------|---------------|----------------|------------------------------------|---------------|--|

Eventos adversos graves

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|----------------------|---------------|--------------|------------------------------------|---------------|---|
| 214 (3 ECRs) | grave ^e | não grave | não grave | grave ^a | nenhum | Baixa ^{a,e} | 11/98 (11,2%) | 8/116 (6,9%) | RR 0,62 (0,24 para 1,57) | 11/98 (11,2%) | 43 menos por 1.000 (de 85 menos para 64 mais) |
|-----------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|----------------------|---------------|--------------|------------------------------------|---------------|---|

CE: corticoide; CNI: inibidor de calcineurina; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; DM: diferença de média; RR: Risco relativo; RTX: rituximabe

Explicações

- a. Houve rebaixamento do nível de evidência por imprecisão, pois o intervalo de confiança cruza o efeito nulo
- b. O risco de viés foi considerado grave devido ao viés dos estudos Ahn et al (2018) e Wang et al (2022).
- c. A evidência foi rebaixada em um nível devido à heterogeneidade estatística (valor do I^2).
- d. Houve rebaixamento do nível de evidência devido ao alto risco de viés do estudo Ahn et al. (2018)
- e. Os estudos incluídos nesta análise possuem risco de viés que varia de algumas preocupações até alto risco para este desfecho.



Quadro 9. Avaliação da certeza da evidência da comparação rituximabe associado inibidor de calcineurina e corticoide comparado a inibidores de calcineurina e corticoide.

| Certeza da evidência | | | | | | | Sumário de Resultados | | | | |
|---|--------------------|----------------|-----------------------|------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|--|
| Participantes (nº estudos) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%) | | Efeito relativo (95% CI) | Efeitos absolutos potenciais | |
| | | | | | | | Com CNI e CE | Com RTX, CNI e CE | | Risco com CNI e CE | Diferença de risco com RTX , CNI e CE |
| Número de recaídas em 6 meses | | | | | | | | | | | |
| 44 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Moderada ^a | 22 | 22 | - | 22 | MD 1 recaídas menos (1.52 menos para 0.48 menos) |
| Número de pacientes com recaídas em 6 meses | | | | | | | | | | | |
| 98 (2 ECRs) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Moderada ^a | 28/49 (57,1%) | 10/49 (20,4%) | RR 0,36 (0,20 para 0,65) | 28/49 (57,1%) | 366 menos por 1.000 (de 457 menos para 200 menos) |
| Número de recaídas em 12 meses | | | | | | | | | | | |
| 44 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Moderada ^a | 22 | 22 | - | 22 | MD 1.5 recaídas menos (2.2 menos para 0.8 menos) |
| Número de pacientes com recaídas em 12 meses | | | | | | | | | | | |
| 44 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Moderada ^a | 21/22 (95,5%) | 12/22 (54,5%) | RR 0,57 (0,39 para 0,85) | 21/22 (95,5%) | 410 menos por 1.000 (de 582 menos para 143 menos) |

Taxa de resposta parcial



| | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|--------------|--|
| 44 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | Baixa ^{a,b} | 5/22 (22,7%) | 8/22 (36,4%) | RR 1,60 (0,62 para 4,13) | 5/22 (22,7%) | 136 mais por 1.000 (de 86 menos para 711 mais) |
|---------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|--------------|--|

Dose cumulativa de corticoide

| | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------------|----|----|---|----|--|
| 44 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Moderada ^a | 22 | 22 | - | 22 | MD 0,12 mg/Kg/dia menos (0,21 menos para 0,03 menos) |
|---------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------------|----|----|---|----|--|

Eventos adversos

| | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------|-----------|--------------------------|--------|------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------------|---------------|---|
| 98 (2 ECRs) | grave ^c | grave ^d | não grave | muito grave ^e | nenhum | Muito baixa ^{c,d,e} | 12/49 (24,5%) | 19/49 (38,8%) | RR 2,56 (0,22 para 29,27) | 12/49 (24,5%) | 382 mais por 1.000 (de 191 menos para 1.000 mais) |
|----------------|--------------------|--------------------|-----------|--------------------------|--------|------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------------|---------------|---|

Eventos adversos graves

| | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------------|--------|----------------------------|-------------|-------------|-------------------------------------|-------------|---|
| 98 (2 ECRs) | grave ^c | não grave | não grave | muito grave ^e | nenhum | Muito baixa ^{c,e} | 1/49 (2,0%) | 3/49 (6,1%) | RR 2,06 (0,28 para 15,37) | 1/49 (2,0%) | 22 mais por 1.000 (de 15 menos para 293 mais) |
|----------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------------|--------|----------------------------|-------------|-------------|-------------------------------------|-------------|---|

CE: corticoide; CNI: inibidor de calcineurina; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; DM: diferença de média; RR: Risco relativo; RTX: rituximabe

Explicações

a. Houve rebaixamento do nível de evidência, pois o estudo Su et al (2022) foi avaliado com algumas preocupações para o risco de viés

b. Os estudos incluídos nesta análise possuem risco de viés que varia de algumas preocupações até alto risco para este desfecho

c. A evidência foi rebaixada em um nível devido ao valor do I²

d. Houve rebaixamento em dois níveis por imprecisão, pois o intervalo de confiança cruza o efeito nulo e é amplo

e. Houve rebaixamento do nível de evidência por imprecisão, pois o intervalo de confiança cruza o efeito nulo



Quadro 10. Avaliação da certeza da evidência da comparação rituximabe associado corticoide comparado a corticoide.

| Certeza da evidência | | | | | | | Sumário de Resultados | | | | |
|--|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------|---------------------------------------|------------------------------|--|
| Participantes (nº estudos) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%) | | Efeito relativo (95% CI) | Efeitos absolutos potenciais | |
| | | | | | | | Com CE | Com RTX e CE | | Risco com CE | Diferença de risco com RTX e CE |
| Número de pacientes com recaída em 6 meses | | | | | | | | | | | |
| 60 (2 ECRs) | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | Alta | 27/30 (90.0%) | 1/30 (3.3%) | RR 0.06 (0.01 para 0.27) | 27/30 (90.0%) | 846 menos por 1.000 (de 891 menos para 657 menos) |
| Número de pacientes com recaída em 12 meses | | | | | | | | | | | |
| 60 (2 ECRs) | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | Alta | 29/30 (96.7%) | 7/30 (23.3%) | RR 0.26 (0.11 para 0.64) | 29/30 (96.7%) | 715 menos por 1.000 (de 860 menos para 348 menos) |
| Dose cumulativa de corticoide | | | | | | | | | | | |
| 30 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Moderada ^a | 15 | 15 | - | 15 | MD 0.45 mg/Kg/dia menos (0.67 menos para 0.23 menos) |
| Eventos adversos | | | | | | | | | | | |
| 30 (1 ECR) | grave ^b | grave ^c | não grave | muito grave ^d | nenhum | Muito baixa ^{b,c,d} | 0/15 (0.0%) | 15/15 (100.0%) | RR 31.00 (2.02 para 475.12) | 0/15 (0.0%) | 0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos) |
| Eventos adversos graves | | | | | | | | | | | |
| 30 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | grave ^e | nenhum | Baixa ^{a,e} | 0/15 (0.0%) | 1/15 (6.7%) | RR 3.00 (0.13 para 68.26) | 0/15 (0.0%) | 0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos) |

CE: corticoide; EA: eventos adversos; EAG: eventos adversos graves; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; DM: diferença de média; RR: Risco relativo; RTX: rituximabe

Explicações

a. Os estudos Ravani et al. (2015) e Iijima et al. (2014) foram considerados como tendo algumas preocupações em relação ao risco de viés para este desfecho. b.O nível de evidência foi rebaixado devido ao risco de viés do estudo de Iijima et al (2014) para este desfecho. c. O estudo de Ravani et al (2015) e Iijima et al (2014) mostram resultados discrepantes em relação ao risco de EA.d. A evidência foi rebaixada por imprecisão devido ao amplo intervalo de confiança da estimativa de risco do estudo de Ravani et al (2015). e. A evidência foi rebaixada em dois níveis por imprecisão, pois o intervalo de confiança cruza o efeito nulo e é amplo.

Quadro 11. Avaliação da certeza da evidência da comparação rituximabe associado corticoide comparado a ciclofosfamida e corticoide.

| Certeza da evidência | | | | | | | Sumário de Resultados | | | | |
|--|--------------------|----------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|---|--------------------------------|--------------|------------------------------------|------------------------------|--|
| Participantes (nº estudos) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%) | | Efeito relativo (95% CI) | Efeitos absolutos potenciais | |
| | | | | | | | Com CPM e CE | Com RTX e CE | | Risco com CPM e CE | Diferença de risco com RTX e CE |
| Número de pacientes com recaída em 6 meses | | | | | | | | | | | |
| 34 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum |  Baixa ^{a,b} | 13/17 (76.5%) | 0/17 (0.0%) | RR 0.04 (0.00 para 0.58) | 13/17 (76.5%) | 734 menos por 1.000 (de 321 menos para --) |
| Número de recaídas em 12 meses | | | | | | | | | | | |
| 34 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum |  Moderada ^a | 17 | 17 | - | 17 | MD 0.7 recaídas menos (1.1 menos para 0.3 menos) |
| Número de pacientes com recaída em 12 meses | | | | | | | | | | | |
| 34 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum |  Moderada ^a | 15/17 (88.2%) | 6/17 (35.3%) | RR 0.40 (0.21 para 0.78) | 15/17 (88.2%) | 529 menos por 1.000 (de 697 menos para 194 menos) |
| Dose cumulativa de corticoide | | | | | | | | | | | |
| 34 (1 ECR) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum |  Moderada ^a | 17 | 17 | - | 17 | MD 0.18 mg/Kg/dia menos (0.27 menos para 0.09 menos) |

CE: corticoide; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; DM: diferença de média; RR: Risco relativo; RTX: rituximabe

Explicações:

a. O estudo de Wang et al (2022) foi classificado com algumas preocupações no risco de viés para este desfecho.

b. O intervalo de confiança foi considerado amplo.



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da eficácia e segurança do RTX para tratamento de síndrome nefrótica em crianças e adolescentes considerou 18 estudos, sendo cinco revisões sistemáticas, nove ensaios clínicos randomizados e quatro estudos observacionais.

Em relação à comparação de RTX e CE versus CNI e CE, não houve diferença para os desfechos de número de pacientes com recaída em 6 meses e 12 meses (certeza da evidência baixa) ou no número de recaídas em 6 e 12 meses (certeza da evidência moderada e muito baixa, respectivamente). A dose cumulativa de corticoide foi menor no grupo que recebeu RTX e corticoide (certeza da evidência baixa). Quanto à segurança, não houve diferença entre os grupos quanto à ocorrência de EA e de EAG (certeza da evidência baixa).

Já quanto a comparação de RTX, inibidor de calcineurina e corticoide comparado a inibidor de calcineurina e corticoide, houve benefício do grupo que recebeu a associação com RTX para o número de pacientes com recaída em 6 e 12 meses (certeza da evidência moderada), número de recaídas em 6 e 12 meses (certeza da evidência moderada), resposta parcial (certeza da evidência baixa) e dose cumulativa de corticoide (certeza da evidência moderada). Não houve diferença na ocorrência de EA e EAG (certeza da evidência muito baixa).

Quando o RTX associado a corticoide foi comparado a corticoide, houve benefício para redução do risco de recaída em 6 e 12 meses (certeza da evidência alta) e redução da dose cumulativa de corticoide (certeza da evidência moderada). Não houve diferença na ocorrência de EA ou EAG (certeza da evidência muito baixa e baixa, respectivamente). Tal benefício ocorreu tanto para duas doses de RTX quanto para quatro doses.

Por fim, a comparação do RTX associado a corticoide comparado a ciclofosfamida e corticoide também mostrou benefício no grupo que recebeu RTX quanto ao número de pacientes com recaída em 6 e 12 meses (certeza da evidência baixa e moderada, respectivamente), redução do número de recaídas em 12 meses (certeza da evidência moderada) e redução da dose cumulativa de corticoide (certeza da evidência moderada).

A evidência complementar reportada em Kobayashi et al. (2021)³⁰ não identificou EA ou EAG que não estivessem previstos em bula ou diferentes dos EA identificados para outras indicações do medicamento em pediatria.

9. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta no 1, de 10 de janeiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes [Internet]. 2018. p. 1–32. Available from: <http://portalsms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
2. Virtual BBM. Calculadora da conversão de dose (mg/kg) em (mg/m²) [Internet]. 2025. p. 1. Available from: <https://www.bibliomed.com.br/calculadoras/convdose/index.cfm>
3. Clark J, Glasziou P, Mar C Del, Bannach-Brown A, Stehlik P, Scott AM. A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020 Apr;121:81–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004673/>
4. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Apr;5(1):1–10. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
5. Chang D, Gong M, Liu C, Zhang Q, Hu Z, Li Z. Efficacy and safety of rituximab for childhood refractory nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2021 Nov;157(9):418–26.
6. Gao X, Wang Y, Xu Z, Deng H, Yang H, Zhong F. Systematic Review and Meta-Analysis of Rituximab for Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Front Pediatr*. 2021 Jul 22;9.
7. Larkins NG, Hahn D, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2024 Apr;2024(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002290.pub6/full>
8. Liu S, Gui C, Lu Z, Li H, Fu Z, Deng Y. The Efficacy and Safety of Rituximab for Childhood Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021 Aug 20;9.
9. Tan L, Li S, Yang H, Zou Q, Wan J, Li Q. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Medicine*. 2019 May;98(22):e15927.
10. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Medicine*. 2018 Nov;97(46):e13157.
11. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *JAMA Pediatr*. 2018 Aug 1;172(8):757.
12. Solomon N, Lalayannis AD. Rituximab is more effective than tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2019 Oct;104(5):279–80.

13. Iijima K. Rituximab for childhood refractory nephrotic syndrome. *Pediatrics International*. 2011 Oct;53(5):617–21.
14. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014 Oct;384(9950):1273–81.
15. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab Treatment for Nephrotic Syndrome in Children. *Curr Pediatr Rep*. 2015 Mar 6;3(1):71–7.
16. Mathew G, Sinha A, Ahmed A, Grewal N, Khandelwal P, Hari P, et al. Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difficult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: an open-label pilot randomized controlled trial. *Pediatric Nephrology*. 2022 Dec 14;37(12):3117–26.
17. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Sep;26(9):2259–66.
18. Ravani P, Lugani F, Pisani I, Bodria M, Piaggio G, Bartolomeo D, et al. Rituximab for very low dose steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a randomized controlled study. *Pediatric Nephrology*. 2020 Aug 30;35(8):1437–44.
19. Ravani P, Lugani F, Drovandi S, Caridi G, Angeletti A, Ghiggeri GM. Rituximab vs Low-Dose Mycophenolate Mofetil in Recurrence of Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children and Young Adults. *JAMA Pediatr*. 2021 Jun 1;175(6):631.
20. Su Q, Shen Y, Dou Z, Rong Z, Zhao X, Yu B, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in the Treatment of Steroid-dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *HK J Paediatr*. 2022;27:241–8.
21. Wang L, Zhu J, Xia M, Hua R, Deng F. Comparison of rituximab, cyclophosphamide, and tacrolimus as first steroid-sparing agents for complicated relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: an evaluation of the health-related quality of life. *Archives of Medical Science [Internet]*. 2022 Apr;18(1):275–8. Available from: <https://www.archivesofmedicalscience.com/Comparison-of-rituximab-cyclophosphamide-and-tacrolimus-as-first-steroid-sparing,145587,0,2.html>
22. Iorember F, Aviles D, Kallash M, Bamgbola O. Cost analysis on the use of rituximab and calcineurin inhibitors in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2018 Feb 1;33(2):261–7.
23. Kari JA, Alhasan KA, Albanna AS, Safdar OY, Shalaby MA, Böckenhauer D, et al. Rituximab versus cyclophosphamide as first steroid-sparing agent in childhood frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2020 Aug 27;35(8):1445–53.

24. Kim J, Patnaik N, Chorny N, Frank R, Infante L, Sethna C. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience. *Nephron Extra* [Internet]. 2014 Apr;4(1):8–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575119/>
25. Sinha A, Hari P, Sharma PK, Gulati A, Kalaivani M, Mantan M, et al. Disease course in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* [Internet]. 2012 Apr;49(11):881–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-012-0220-4>
26. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Apr;358:4008. Available from: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28;I4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.I4898>
28. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Jun;6(6):1308–15.
29. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Apr;355. Available from: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
30. Kobayashi M, Kageyama Y, Ando T, Sakamoto J, Kimura S. All-case Japanese post-marketing surveillance of the real-world safety and efficacy of rituximab treatment in patients with refractory nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Aug 1;25(8):854–64.
31. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924–6.

Apêndice 1: Estudos excluídos

| Autor, ano | Título | Motivo da exclusão |
|------------------------|---|---|
| Basu et al. 2023 | Long-Term Efficacy and Safety of Rituximab Versus Tacrolimus in Children With Steroid Dependent Nephrotic Syndrome | População inelegível |
| Boumediene et al. 2018 | NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. | Comparador inelegível |
| Gaudeet et al. 2022 | To study the effect of rituximab in patients with frequently relapsing/ steroid-dependent nephrotic syndrome. | Comparador inelegível |
| Iijima et al. 2017 | Rituximab for nephrotic syndrome in children. | Tipo de estudo inelegível |
| JMA-IIA00020 | Double-Blind, Randomized Study of IDEC-C2B8 in Patients with Childhood-onset Complicated Frequently Relapsing or Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. | Tipo de publicação inelegível |
| Kallash et al. 2019 | Rituximab use in the management of childhood nephrotic syndrome. | Tipo de estudo inelegível |
| Larkins et al. 2016 | Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. | Tipo de estudo inelegível |
| Lemley et al. 2015 | Efficacy of rituximab in challenging nephrotic syndrome | Tipo de estudo inelegível |
| Lin et al. 2022 | Rituximab May Have Positive Effect on Refractory Nephrotic Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Trials. | Estudo retratado |
| Magnasco et al. 2012 | Rituximab in Children with Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome. | População inelegível |
| Maratea et al. 2016 | The efficacy and safety of rituximab in treating childhood nephrotic syndrome: an Italian perspective. | Tipo de estudo inelegível |
| Nagano et al. 2019 | Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial) | Tipo de estudo inelegível |
| Otukesh et al. 2013 | Rituximab in the treatment of nephrotic syndrome: a systematic review. | Comparador inelegível |
| Safdar et al. 2014 | Rituximab for troublesome cases of childhood nephrotic syndrome. | Tipo de estudo inelegível |
| Smith et al. 2009 | Treatment options for steroid-dependent nephrotic syndrome. | Tipo de estudo inelegível |
| Webb et al. 2016 | Cyclophosphamide and rituximab in frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome. | Impossibilidade de extração dos desfechos |
| Xiao et al. 2020 | The efficacy of rituximab in the treatment of refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis. | População inelegível |

Fonte: elaboração própria

Apêndice 2: Características dos pacientes incluídos nos ECR

| Autor/ano (registro) | Idade (anos) Média (DP) | Sexo masculino (%) |
|--|----------------------------|--------------------|
| Ahn 2018 (NCT01716442) | 13,5 (5) | 74,30% |
| | 12,5 (4,2) | 81,30% |
| Basu 2018 Solomon 2019 (NCT02438982) | 7,1 (2,8) | 53,30% |
| | 7,2 (2,8) | 53,30% |
| Iijima 2011 Iijima 2014 Iijima 2015 (UMIN000001405) | 11,5 (5,0) | 75% |
| | 13,6 (6,9) | 67% |
| Mathew 2022 (CTR/2018/11/016342) | 9,1 | 71,40% |
| | 10 | 95,00% |
| Ravani 2011 (EudraCT2008-004486-26) | 10,2 (4,0) | 88,90% |
| | 11,3 (4,3) | 70,40% |
| Ravani 2015 (EudraCT2008-004486-26) | 6,9 (3,6) | 67% |
| | 6,9 (3,1) | 73% |
| Ravani 2020 Ravani 2021 (EudraCT2008-004486-26) | 7,4 (2,6) | 60% |
| | 6 (3,6) | 80% |
| Su 2022 (NR) | 10,18 (2,36) | 77% |
| | 10,5 (2,94) | 73% |
| Wang 2022 (NR) | NR | NR |
| | NR | NR |
| | NR | NR |

Fonte: elaboração própria

ANEXO 2 -AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Rituximabe para síndrome nefrótica em crianças e adolescentes

Abril de 2025

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da incorporação do rituximabe para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes refratários aos tratamentos anteriores, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Esta análise econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (NATS HC Unicamp), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, devido à atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do MS, com a finalidade de avaliar a custo-efetividade do rituximabe, para a indicação proposta, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Esta avaliação tem como objetivo estimar a relação custo-efetividade incremental do uso do rituximabe (RTX) associado a corticosteroide (CE) e ciclosporina (CsA) ou somente ao CE comparado a CE e CsA para o tratamento da síndrome nefrótica corticodependente (SNCD) e recaída frequente (SNRF), em crianças e adolescentes.

4. MÉTODOS

A avaliação de custo-efetividade apresentada neste Relatório foi realizada por meio de planilha Excel, e o desenho do estudo seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (MS)³². O relato foi realizado de acordo com o checklist CHEERS 2022³³ (Quadro1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

| | |
|---------------------------------|---|
| Antecedentes e objetivos | A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada pela elevada quantidade de proteínas na urina, resultando em baixos níveis de albumina no sangue, aumento de lipídios, edema e várias complicações que podem levar à doença renal terminal em crianças e adolescentes. A proteinúria ocorre devido à maior permeabilidade da membrana basal glomerular e pode ser primária (lesão intrínseca nos rins) ou secundária (associada a outras condições) ^{34,35} . A incidência da SN varia entre 1,15 e 16,9 casos por 100.000 crianças, sendo estimada em 2,92 casos por 100.000 crianças por ano. No Brasil, dados de 2017 e 2018 da REBRASNI mostraram que 454 pacientes com idades entre 0 e 18 anos estavam em acompanhamento, com a mediana de início da SN aos 3,1 anos ³⁴ |
| População-alvo | Crianças e adolescentes com idade entre 0 e 18 anos, com síndrome nefrótica, classificados SNCD ou SNRF, que não responderam aos tratamentos anteriores. |
| Perspectiva de análise | Sistema Único de Saúde (SUS) |
| Comparadores | Intervenção: RTX associado a CE e CsA ou RTX associado a CE Comparador: CE associado a CsA |
| Horizonte temporal | Até a criança ou adolescente completar 18 anos |
| Taxa de desconto | 5% a custos e desfechos |
| Medidas de efetividade | Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) |
| Estimativa de custos | Custos médicos diretos (medicamentos, exames laboratoriais, internações) |
| Moeda | Real (R\$) |
| Modelo escolhido | Modelo de Markov |
| Análise de sensibilidade | Determinística e probabilística |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CsA = ciclosporina; RTX = rituximabe; SNCD = síndrome nefrótica corticodependente; SNRF = síndrome nefrótica recaída frequente

4.1. População-alvo

A população-alvo considerada neste estudo incluiu crianças e adolescentes diagnosticados com SNCD e SNRF, que não responderam aos tratamentos anteriores (CE e CsA). As características da população foram extraídas dos principais *guidelines* de tratamento da síndrome nefrótica (SN)³⁶⁻³⁸ identificados durante a revisão da literatura, as quais foram

validadas junto aos especialistas. Foram consideradas as crianças e adolescentes com SN, inicialmente sensíveis aos CE e que não responderam com o uso deste medicamento por apresentarem dependência ou recaídas frequentes. A SNCD é definida como duas recaídas consecutivas durante a terapia com altas doses de CE (prednisona 1,5 a 2,0 mg/Kg/dia, em dias consecutivos ou dias alternados) ou em 15 dias após a descontinuação da terapia com CE. Pacientes com recaídas durante ou até 14 dias após baixas doses de manutenção, não são considerados corticodependentes. A SNRF é definida como duas ou mais recaídas em 6 meses do início da doença ou três ou mais recaídas em 12 meses. São consideradas recaídas a recorrência da proteinúria nefrótica (três cruzes de proteína na tira reagente de urinálise por três dias consecutivos com ou sem edema). A remissão é definida como a razão proteína/creatinina $\leq 0,2$ mg/mg na primeira urina da manhã ou < 100 mg/m² na urina de 24 h, ou ausência de proteinúria ou traços (tira reagente de urinálise/urina I em três dias consecutivos)³⁶⁻³⁸.

A idade de início no modelo foi nove anos, por ser esta a média de idade dos pacientes de acordo com um dos ECR incluído na síntese de evidências¹⁶.

4.2. Perspectiva

A análise foi conduzida a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), abordando custos diretos médicos, incluindo medicamentos, acompanhamento ambulatorial e internações, baseados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP)³⁹, no Banco de Preços em Saúde (BPS)⁴⁰ e nos valores médios da Autorização de Internação Hospitalar (AIH)⁴¹.

4.3. Comparadores

A análise considerou três estratégias de tratamento: CsA associado a CE, RTX associado a CE e RTX associado a CsA e CE.

Para esta análise, a posologia do RTX foi estabelecida em 375 mg/m², duas doses, com intervalo de seis meses, de acordo com um dos ECR incluído na síntese de evidências²¹ e validado com especialistas, totalizando duas administrações, bem como o uso da difenidramina, metilprednisolona e paracetamol como medicamentos pré-infusão.

O comparador (cuidado padrão) foi definido como CE associado ao CsA, na posologia de 150mg/m²/dia¹.

Para todos os comparadores, a dose do CE na remissão foi de 0,2 mg/Kg/dia e na recaída 60 mg/m² diário por quatro semanas, seguidos de 40 mg/m² em dias alternados por quatro semanas e após 0,2 mg/Kg/dia.

4.4. Horizonte temporal

Para simular o curso da SNCD e SNRF, foi selecionado o horizonte temporal de nove anos, até que a criança ou adolescente complete 18 anos. De acordo com o estudo de Mathew et al. (2022), nove anos é a idade média dos pacientes tratados com CsA + RTX¹⁶.

4.5. Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada para custos e desfechos foi de 5%, como preconizado pelas Diretrizes Brasileiras para Estudos de Avaliação Econômica³².

4.6. Desfechos de saúde e eficácia

Os custos diretos totais e a efetividade em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) foram os desfechos de saúde utilizados nesta análise. As características dos pacientes foram descritas anteriormente e os parâmetros de efetividade foram obtidos da meta-análise dos estudos que compararam o uso do RTX associado a CE e/ou CNI, com CE associado ao CNI, os quais incluíram pacientes com SNCD e/ou SNRF^{10-12,16,20,21,28}. Entretanto, o número de doses de RTX (2 a 4 doses) bem como o intervalo entre as doses (1 semana a 6 meses) variaram entre os estudos^{10-12,16,20,21,28}. Para este modelo, após validação com especialista e considerando a experiência em um centro de tratamento no interior do Estado de São Paulo, optamos por considerar duas doses de RTX com intervalo de seis meses entre as doses. As estimativas de recaída após o uso do RTX e do CNI em associação ao CE foi obtida a partir do estudo observacional publicado por Sinha et al. 2012²⁵, que avaliou a evolução de crianças SNCS, independente do regime de tratamento, e com tempo mínimo de seguimento de 12 meses. Como apresentado no modelo conceitual (Figura 1), nesta análise foram considerados três estados de saúde: remissão, recaída e óbito.

Para avaliação dos desfechos de saúde, utilizamos como base os resultados da avaliação de qualidade de vida, na perspectiva das crianças e adolescentes e dos pais, que foram obtidas do ECR PREDNOS 2, por meio da aplicação dos instrumentos PedsQL adaptado para cada faixa etária⁴². Para o estado de saúde recaída, foram considerados os dados de desutilidade, estimada em -0,01. Os parâmetros utilizados no modelo consideraram erro-padrão (EP) estimado em 10% e estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Probabilidades de transição e valores de utilidade estimados e aplicado ao modelo.

| Parâmetros | Valor utilizado | Limite inferior | Limite Superior | Distribuição (alfa-beta) | Fonte |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|------------------------------------|
| Probabilidade de transição da remissão para recaída utilizando CE+CNI (pRemRec_CNI) | 0,381 | 0,343 | 0,419 | Beta | Síntese de evidências ¹ |
| Probabilidade de manter em recaída utilizando CE+CNI (pRecRec_CNI) | 0,029 | 0,026 | 0,032 | Beta | Sinha, 2012 ²⁵ |
| Probabilidade de transição da remissão para recaída utilizando RTX+CE+CNI (pRemRec_CNI_RTX) | 0,204 | 0,184 | 0,225 | Beta | Síntese de evidências ² |
| Probabilidade de manter em recaída utilizando RTX+CE+CNI (pRecRec_CNI_RTX) | 0,029 | 0,026 | 0,032 | Beta | Sinha, 2012 ²⁵ |
| Probabilidade de transição da remissão para recaída utilizando RTX+CE (pRemRec_RTX) | 0,099 | 0,089 | 0,109 | Beta | Síntese de evidências ¹ |
| Probabilidade de manter em recaída utilizando RTX+CE (pRecRec_RTX) | 0,029 | 0,026 | 0,032 | Beta | Sinha, 2012 ²⁵ |
| Utilidade na remissão (u_remissão) | 0,941 | 0,936 | 0,946 | Beta | Afentou, 2022 ⁴² |
| Utilidade na recaída (u_recaída) | 0,931 | 0,926 | 0,936 | Beta | Afentou, 2022 ⁴² |

Fonte: elaboração própria. Legenda: RTX: rituximabe; CE: corticoesteroide; CNI: inibidor de calcineurina. 1. Ahn et al. 2018¹⁰, Basu et al. 2018¹¹, Mathew et al. 2022¹⁶, Wang et al. 2022²¹. 2. Ravani et al 2011²⁸, Su et al. 2022²⁰.

As probabilidades de óbito foram obtidas de acordo com as estimativas para idade, publicadas pelo IBGE, na Tábua de Mortalidade, para ambos os sexos, em 2023⁴³. As probabilidades foram transformadas em óbitos/100 crianças ou adolescentes e para seis meses (Tabela 2).

Tabela 2. Probabilidade de morte, em 1 ano e em 6 meses, de acordo com a idade.

| Idade | Morte/1000 | Morte/100 | Probabilidade em 1 ano | Probabilidade em 6 meses |
|-------|------------|-----------|------------------------|--------------------------|
| 0 | 12,47 | 1,247 | 0,012 | 0,00624 |
| 1 | 0,759 | 0,076 | 0,001 | 0,00038 |
| 2 | 0,604 | 0,060 | 0,001 | 0,00030 |
| 3 | 0,482 | 0,048 | 0,000 | 0,00024 |
| 4 | 0,389 | 0,039 | 0,000 | 0,00019 |
| 5 | 0,319 | 0,032 | 0,000 | 0,00016 |
| 6 | 0,267 | 0,027 | 0,000 | 0,00013 |
| 7 | 0,231 | 0,023 | 0,000 | 0,00012 |
| 8 | 0,209 | 0,021 | 0,000 | 0,00010 |
| 9 | 0,199 | 0,020 | 0,000 | 0,00010 |
| 10 | 0,201 | 0,020 | 0,000 | 0,00010 |
| 11 | 0,217 | 0,022 | 0,000 | 0,00011 |
| 12 | 0,251 | 0,025 | 0,000 | 0,00013 |
| 13 | 0,31 | 0,031 | 0,000 | 0,00016 |
| 14 | 0,401 | 0,040 | 0,000 | 0,00020 |
| 15 | 0,533 | 0,053 | 0,001 | 0,00027 |
| 16 | 0,705 | 0,071 | 0,001 | 0,00035 |
| 17 | 0,901 | 0,090 | 0,001 | 0,00045 |
| 18 | 1,095 | 0,110 | 0,001 | 0,00055 |

Fonte: Elaboração própria.

4.7. Estimativa de recursos e custos

Todos os custos foram obtidos e apresentados em Real (R\$), considerando consultas realizadas no mês de abril de 2025. Os custos médicos diretos estimados incluíram a aquisição e administração dos medicamentos, exames e consultas de monitoramento, bem como os custos relacionados à internação por recaída. A dose do RTX foi definida de acordo com os ECR incluídos na meta-análise^{10–12,16,20,21,28}, entretanto, a frequência de administração foi definida com base na experiência de um centro de tratamento no interior de São Paulo (duas doses com intervalo de 6 meses), frequência

que também foi considerada pelo estudo publicado por Wang et al. 2022²¹. A posologia e frequência de administração dos demais medicamentos (CsA e CE) foram definidos de acordo com o preconizado atualmente¹.

A frequência de exames laboratoriais e acompanhamento ambulatorial (triagem prévia a administração do RTX, acompanhamento ambulatorial) foram contabilizados considerando que podem variar em função do tipo de tratamento e frequência de recaídas. Todos os custos foram validados junto ao especialista. A composição dos custos e ciclos do modelo em que foram considerados estão detalhadas na Tabela 3.

4.8. Pressupostos

Alguns pressupostos foram assumidos para a realização da avaliação econômica, os quais foram validados junto aos especialistas, com base na prática clínica em um centro de tratamento da SN na infância e adolescência, pois algumas informações não estavam disponíveis na literatura. Estes pressupostos podem resultar em limitações da análise, principalmente em relação à validade externa.

- Todos os pacientes são incluídos no modelo com nove anos de idade e após terem utilizado CE e CsA para o controle da SNCD ou SNRF. A idade foi baseada na idade média de inclusão dos pacientes no estudo de Mathew et al. 2022¹⁶.
- Todos os pacientes candidatos ao uso do RTX realizam triagem prévia, que inclui exames laboratoriais para avaliação do perfil imunológico, realizados apenas antes da primeira dose do RTX. Estes exames estão disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS).
- Foram previstas duas doses do RTX, na posologia de 375 mg/m², com intervalo de seis meses entre as doses. Todas as crianças e adolescentes recebem medicamentos pré-infusão, que incluem difenidramina, metilprednisolona e paracetamol.
- O cuidado padrão foi definido de acordo com a recomendação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do Ministério da Saúde, publicada em 2018¹, como CE associado a CsA, na posologia de 15 mg/m²/dia. A dose do CE na remissão foi de 0,2 mg/Kg/dia e na recaída 60 mg/m² diário por quatro semanas, seguidos de 40 mg/m² em dias alternados por quatro semanas e após 0,2 mg/Kg/dia.
- O CE e a CsA foram mantidos para todas as crianças e adolescentes em recaída. Para os pacientes que alcançaram a remissão, o CE e a CsA foram mantidos até o final da puberdade. A idade final da puberdade foi considerada 14 anos, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria^{44,45}.
- No acompanhamento ambulatorial, para as crianças e adolescentes em remissão, foram previstas consultas e exames laboratoriais mensais e, para aquelas que estavam em recaídas, o acompanhamento foi realizado de forma quinzenal. Na remissão, após a suspensão do CE e CsA, os acompanhamentos passaram a ser trimestrais.
- As crianças e adolescentes que receberam RTX, realizaram acompanhamento adicional do perfil imunológico com exames realizados de forma mensal (pesquisa de anticorpos IgM anticitomegalovírus, pesquisa de anticorpos heterofilos conta o vírus Epstein-Barr), trimestral (contagem de linfócitos B, dosagem de imunoglobulina G (IGG) e pesquisa de

anticorpos IgG antitoxoplasma) e semestralmente (pesquisa de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (anti-HBS), pesquisa de anticorpos IgG e IgM contra antígeno central do vírus da Hepatite B (anti-HBC-total), pesquisa de antígeno de superfície do vírus da hepatite b (HBsAg), pesquisa de anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV), pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 + HIV-2 (Elisa) e pesquisa de anticorpos IgG antitrypanosoma cruzi. Estes exames estão disponíveis no SUS.

- Na recaída, foram incluídos os custos de uma internação por criança ou adolescente, considerando infecção respiratória (pneumonia), com tempo de permanência médio de cinco dias, para 25% dos pacientes. A frequência de internações e de infecções nos pacientes com SN em recaída foram obtidos em estudos observacionais, realizados fora do contexto brasileiro, e que foram validados junto ao especialista^{46,47}.

4.9. Modelo econômico

Para esta análise, foi utilizado o Modelo de Markov, considerando que a SN é uma doença crônica, com evolução durante a infância e a adolescência. O modelo comparou três estratégias de tratamento: CsA associada a CE, RTX associado a CsA e CE e RTX associado a CE. Este modelo econômico, com três estados de saúde: remissão, recaída e óbito, analisou uma coorte teórica em que, ao longo do tempo, os indivíduos passam pelos três estágios de saúde, que são mutuamente exclusivos (Figura 1). A proporção de pacientes em cada estado foi baseada no risco absoluto de recaída para cada uma das estratégias de tratamento e a probabilidade de óbito foi estimada de acordo com a idade.

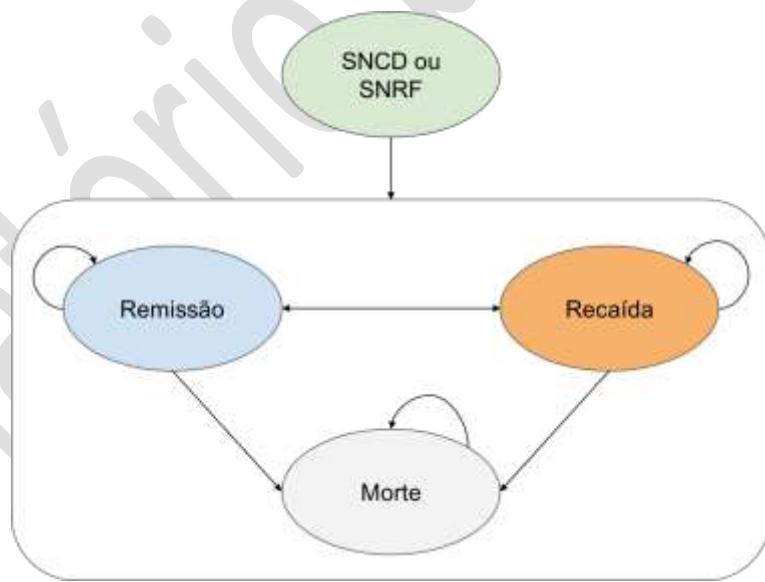


Figura 1. Modelo de Markov com três estados de saúde - remissão, recaída e óbito.

Tabela 3. Custos semestrais utilizados no modelo de custo-efetividade.

| Custos | Valor utilizado (R\$) | Limite inferior (R\$) | Limite Superior (R\$) | Distribuição (alfa-beta) | Fonte |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|--|
| Triagem pré-rituximabe ¹ | 167,21 | 150,49 | 183,93 | Gama | SIGTAP (04/2025) |
| Rituximabe ² | 776,66 | 775,20 | 4.897,61 | Gama | BPS (mediana, preço mínimo e preço máximo) |
| Ciclosporina ³ | 1.888,86 | 1630,83 | 2.143,23 | Gama | BPS (mediana, preço mínimo e preço máximo) |
| Prednisona na remissão ⁴ | 10,98 | 9,15 | 47,58 | Gama | BPS (mediana, preço mínimo e preço máximo) |
| Prednisona na recaída ⁴ | 12,52 | 10,40 | 53,82 | Gama | BPS (mediana, preço mínimo e preço máximo) |
| Remissão ⁵ | 237,42 | 213,68 | 261,16 | Gama | SIGTAP (04/2025) |
| Remissão com rituximabe ⁶ | 658,87 | 592,98 | 724,76 | Gama | SIGTAP (04/2025) |
| Recaída ⁷ | 811,95 | 730,76 | 893,15 | Gama | SIGTAP (04/2025), Custo médio AIH 2024 |
| Recaída com rituximabe ⁸ | 1.011,22 | 910,10 | 1.112,34 | Gama | SIGTAP (04/2025), Custo médio AIH 2024 |

Fonte: elaboração própria. 1. Contagem de linfócitos B, Dosagem de imunoglobulina G (IgG), creatinina sérica, transaminases, hemograma, albumina na urina, dosagens de proteína na urina (urina 24h), dosagem de proteínas totais e frações, colesterol total, triglicerídeos, pesquisa de anticorpos (IgM anticitomegalovírus, heterófilos contra o vírus Epstein-Barr, IgG antitoxoplasma, contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B, IgG e IgM contra antígeno central do vírus da Hepatite B, contra o vírus da Hepatite C, anti-HIV-1 + HIV-2). 2. Rituximabe 500mg, medicamentos pré-infusão (difenidramina, metilprednisolona, paracetamol) e diária de internação. 3. Ciclosporina cápsulas (25mg, 50mg e 100mg) e dosagem sérica mensal. 4. Prednisona. 5. Custo no estado de saúde - remissão - inclui exames laboratoriais (hemograma, albumina na urina, creatinina sérica, sódio, potássio, dosagem de proteínas na urina (urina 24h), dosagem de proteínas totais e frações, colesterol total, triglicerídeos, vitamina D) e consulta médica na atenção especializada. 6. Custo no estado de saúde - remissão, para os pacientes que utilizaram rituximabe - inclui exames laboratoriais descritos para remissão, exames laboratoriais para acompanhamento específico da resposta ao rituximabe, descritos na triagem pré-rituximabe e consulta médica na atenção especializada. 7. Custo no estado de saúde - recaída - inclui exames laboratoriais descritos para remissão, consulta no serviço de emergência e internação por recaída. 8. Custo no estado de saúde - recaída, para pacientes em uso do rituximabe, inclui exames laboratoriais descritos para a remissão, exames laboratoriais para acompanhamento específico da resposta ao rituximabe, descritos na triagem pré-rituximabe, consulta no serviço de emergência e internação por recaída.

4.10. Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade foram conduzidas de forma determinística e probabilística. Para o cenário base, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada, representada pelo Diagrama de Tornado, cada parâmetro foi definido de acordo com os valores máximos e mínimos identificados nos estudos e na ausência destas informações, foi assumida a variação de $\pm 10\%$, conforme as Tabelas 1 e 2. Para análise de sensibilidade probabilística, foram executadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, baseado em distribuições descritas anteriormente, sendo distribuições Beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e Gama, para distribuições com valores de zero a infinito. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e por meio tabelas, gráficos de dispersão (custo-efetividade incremental).

5. RESULTADOS

Os resultados da análise econômica (custo-efetividade e custo-utilidade), para o horizonte temporal de nove anos (até a criança ou adolescente completar 18 anos) evidenciam que a associação de RTX à CE ou à CsA e CE foi dominante em relação ao uso de CsA e CE. O mesmo cenário se repetiu considerando o fator de correção de 2,8.

Tabela 4. Custos, desfechos e razão custo-efetividade incremental por criança ou adolescente com SNCD ou SNRF, na análise de custo-efetividade/utilidade.

| Comparadores | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$) | Efetividade (QALY) | Efetividade incremental (QALY) | RCEI (R\$/QALY) |
|------------------------------------|----------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Sem fator de correção | | | | | |
| CE+CsA | 20.672 | - | 10,268 | - | |
| CE+CsA+RTX | 17.978 | -2.694 | 10,281 | 0,013 | Dominante* |
| CE+RTX | 7.489 | -13.183 | 10,291 | 0,022 | Dominante* |
| Com fator de correção (2,8) | | | | | |
| CE+CsA | 28.133 | - | 10,268 | - | |
| CE+CsA+RTX | 24.901 | -3.232 | 10,281 | 0,013 | Dominante* |
| CE+RTX | 18.907 | -9.226 | 10,291 | 0,022 | Dominante* |

Fonte: elaboração própria. Legenda: RTX: rituximabe; CE: corticosteroide; CsA: ciclosporina.

* RCEI não apresentada, pois não há significância clínica para valores negativos.

A análise de sensibilidade probabilística confirma os resultados obtidos com o cenário base, em que a maior parte das simulações apontam para melhora da qualidade de vida das crianças e adolescentes com SNCD e SNRF, com a utilização do RTX, seja associado ou não a CsA (Figura 2). A economia obtida com a utilização do CE associado ao RTX está relacionado ao alto custo com a utilização do CsA

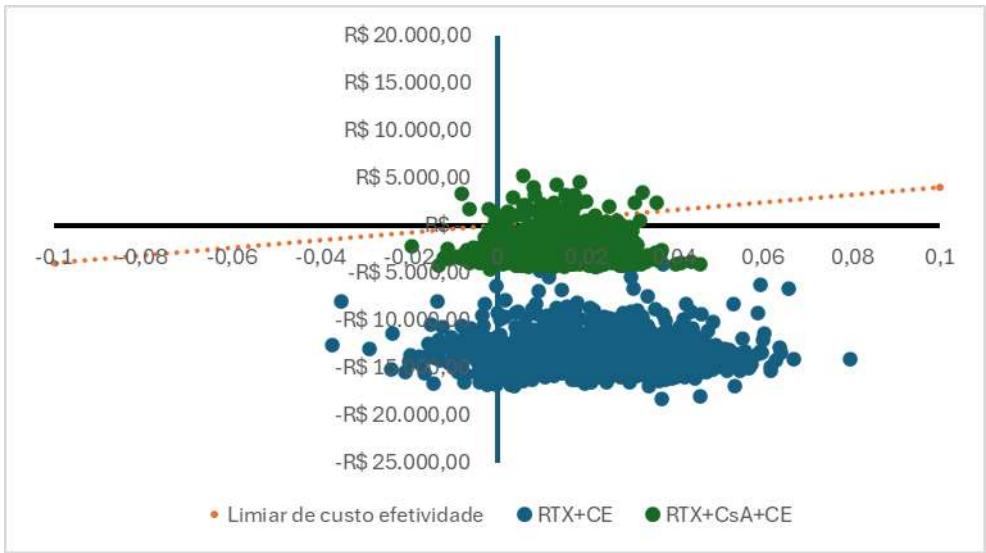


Figura 2. Gráfico de dispersão dos comparadores corticoide, ciclosporina e rituximabe e corticoide e rituximabe, para o desfecho qualidade de vida em um ano. Legenda: RTX: rituximabe; CsA: ciclosporina; CE: corticoide

A Figura 3 apresenta o diagrama do tornado para a comparação entre RTX e CE versus CsA e CE. As variáveis que mais trazem incerteza ao modelo são os dados de utilidade e custo do RTX e CsA.

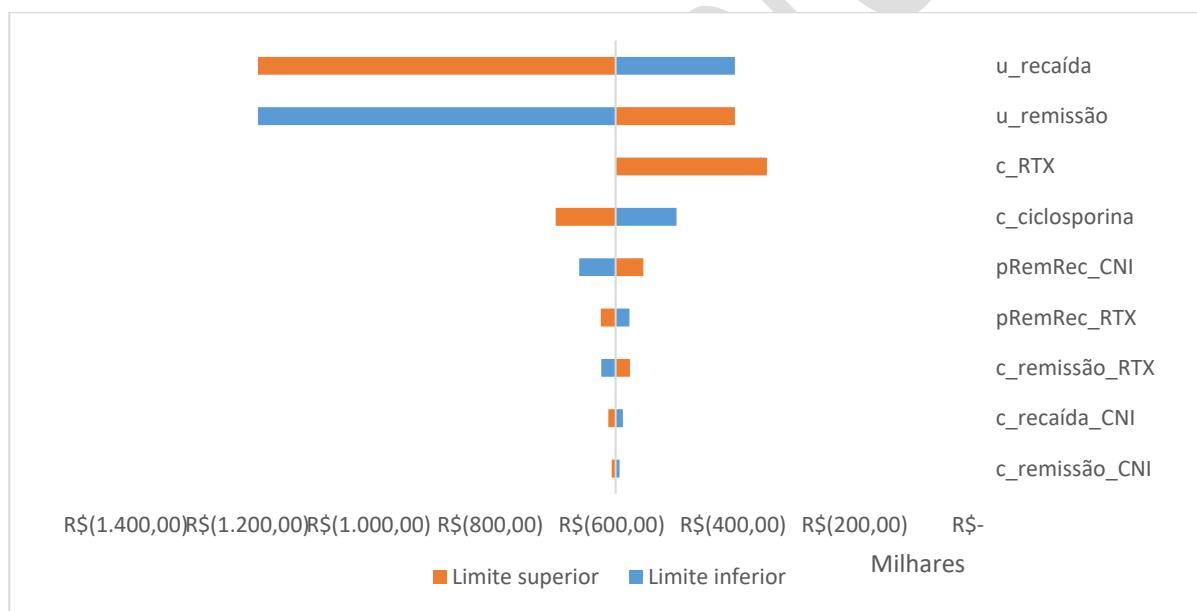


Figura 3. Diagrama de tornado para comparação entre rituximabe associado ao corticoide e ciclosporina associada ao corticoide.

A Figura 4 apresenta o diagrama do tornado para a comparação entre RTX, CsA e CE versus CsA e CE. As variáveis que mais trazem incerteza ao modelo são o custo do RTX, os dados de utilidade e custo da CsA.

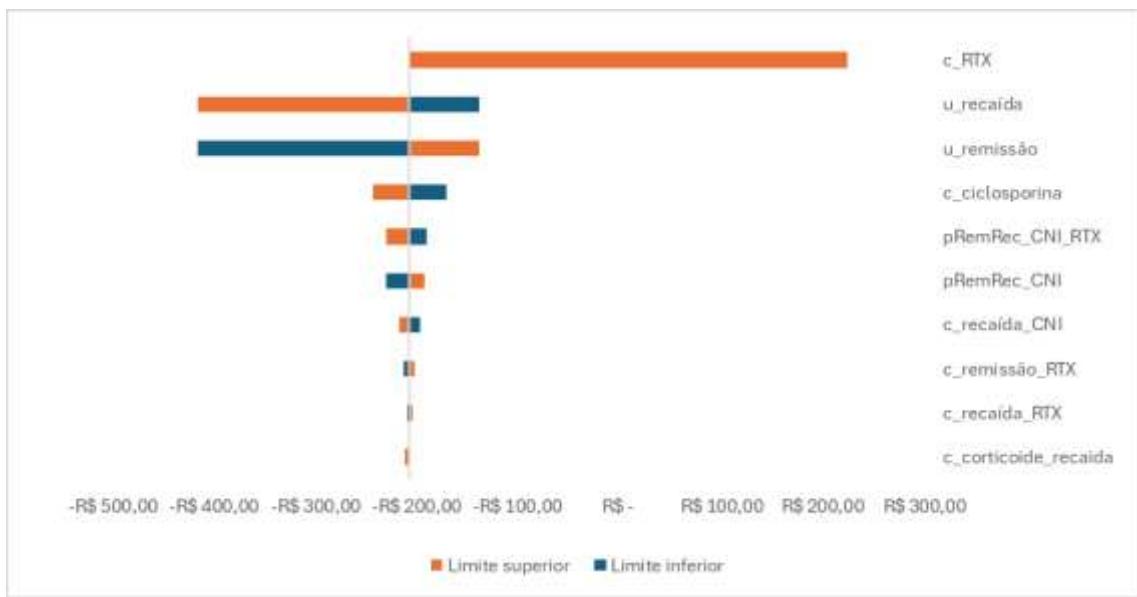


Figura 4. Diagrama de tornado para comparação entre rituximabe associado a ciclosporina e corticoide e ciclosporina associado ao corticoide.

6. Limitações

Esta análise possui algumas limitações que podem aumentar a incerteza do modelo.

- As crianças e adolescentes incluídos entram no modelo com nove anos de idade, o que pode limitar a aplicação para crianças com idade inferior.
- Neste modelo, incluímos duas doses de RTX e algumas crianças e adolescentes podem precisar de mais doses do medicamento para alcançar a remissão completa da SN.
- As doses dos medicamentos e consequentemente os custos podem ter variações, considerando que as crianças e adolescentes estão em desenvolvimento e variam quanto ao peso e estatura.
- O cuidado padrão definido foi o CE associado a CsA, conforme recomendação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do Ministério da Saúde, publicada em 2018¹, entretanto, outros esquemas terapêuticos são possíveis para as crianças e adolescentes com SNCD e SNRF.
- O CE e o CsA foram mantidos para todas as crianças e adolescentes em recaída, entretanto, a critério clínico, estes medicamentos poderão ser suspensos em caso de não resposta.
- A probabilidade das crianças e adolescentes se manterem em recaída foi extraída de um estudo observacional²⁵, conduzido fora do contexto brasileiro, e pode não representar a probabilidade de resistência ao tratamento.
- Os dados de utilidade foram obtidos a partir da avaliação da qualidade de vida do ponto de vista das crianças e adolescentes, utilizando os instrumentos PedsQL⁴², no Reino Unido, e podem não refletir a realidade dos pacientes do Brasil.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Ministério da Saúde; 2014. 1–134 p. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf/view
2. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. Value Health. [Internet]. 2022 Apr;25(1):3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35031096/>
3. Feltran LS, Watanabe A, Guaragna MS, Machado IC, Casimiro FMS, Neves PDMM, et al. Brazilian Network of Pediatric Nephrotic Syndrome (REBRASNI). Kidney Int Rep [Internet]. 2020 Apr;5(3):358–62. Available from: <https://www.kireports.org/action/showFullText?pii=S2468024919315487>
4. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM, Florquin S, Guikema JE, Haverman L, et al. Incidence and relapse of idiopathic nephrotic syndrome: Meta-analysis. Pediatrics [Internet]. 2021 Apr;148(1):2020030494. Available from: [/pediatrics/article/148/1/e2020029249/179943/Incidence-and-Relapse-of-Idiopathic-Nephrotic](https://pediatrics.org/article/148/1/e2020029249/179943/Incidence-and-Relapse-of-Idiopathic-Nephrotic)
5. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int [Internet]. 2021 Apr;100(4):S1–276. Available from: <https://www.kidney-international.org/action/showFullText?pii=S0085253821005627>
6. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology 2020 35:8 [Internet]. 2020 Apr;35(8):1529–61. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04519-1>
7. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology 2022 38:3 [Internet]. 2022 Apr;38(3):877–919. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-022-05739-3>
8. Mathew G, Sinha A, Ahmed A, Grewal N, Khandelwal P, Hari P, et al. Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difficult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: an open-label pilot randomized controlled trial. Pediatric Nephrology. 2022 Dec 14;37(12):3117–26.
9. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
10. Ministério da Saúde. Painel de Preços da Saúde [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos/painel>

11. Ministério da Saúde. DATASUS. Produção Hospitalar (SIH/SUS) [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>
12. Wang L, Zhu J, Xia M, Hua R, Deng F. Comparison of rituximab, cyclophosphamide, and tacrolimus as first steroid-sparing agents for complicated relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: an evaluation of the health-related quality of life. Archives of Medical Science [Internet]. 2022 Apr;18(1):275–8. Available from: <https://www.archivesofmedicalscience.com/Comparison-of-rituximab-cyclophosphamide-and-tacrolimus-as-first-steroid-sparing,145587,0,2.html>
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta no 1, de 10 de janeiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes [Internet]. 2018. p. 1–32. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/pcdt_síndromenefróticaprimária_criancasadolescentes-1.pdf
14. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome. Medicine. 2018 Nov;97(46):e13157.
15. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome. JAMA Pediatr. 2018 Aug 1;172(8):757.
16. Solomon N, Lalayannis AD. Rituximab is more effective than tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2019 Oct;104(5):279–80.
17. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2011 Jun;6(6):1308–15.
18. Su Q, Shen Y, Dou Z, Rong Z, Zhao X, Yu B, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in the Treatment of Steroid-dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. HK J Paediatr. 2022;27:241–8.
19. Sinha A, Hari P, Sharma PK, Gulati A, Kalaivani M, Mantan M, et al. Disease course in steroid sensitive nephrotic syndrome. Indian Pediatr [Internet]. 2012 Apr;49(11):881–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-012-0220-4>
20. Afentou N, Frew E, Mehta S, Ives NJ, Woolley RL, Brettell EA, et al. Economic Evaluation of Using Daily Prednisolone versus Placebo at the Time of an Upper Respiratory Tract Infection for the Management of Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: A Model-Based Analysis. Pharmacocon Open [Internet]. 2022 Apr;6(4):605–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-022-00334-6>
21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>

22. Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação do Crescimento: o que o pediatra precisa saber [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 20]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24038c-ManOrient_-AvalCrescim_o_que_PediatraPrecisaSaber.pdf
23. Cominato L. Puberdade precoce: diagnóstico e conduta pelo endocrinologista. Pediatra Atualize-se Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo [Internet]. 2021;(4). Available from: www.abbvie.com.br
24. Wang CS, Yan J, Palmer R, Bost J, Wolf MF, Greenbaum LA. Childhood Nephrotic Syndrome Management and Outcome: A Single Center Retrospective Analysis. Int J Nephrol [Internet]. 2017 Apr;2017(1):2029583. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2017/2029583>
25. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. Brazilian Journal of Nephrology [Internet]. 2019 Apr;41(4):526–33. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/szTsPnKrLFFBTcXTKgH6k8s/?lang=en>

ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Rituximabe para síndrome nefrótica em crianças e adolescentes

Abril de 2025

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da incorporação do rituximabe para o tratamento da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes refratários aos tratamentos anteriores, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). O estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (NATS HC Unicamp), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, devido à atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do MS, com a finalidade de estimar o impacto orçamentário do rituximabe, para a indicação proposta, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário do uso do rituximabe (RTX) associado a corticosteroide (CE) e ciclosporina (CsA) e do uso do RTX associado a CE, comparados a CE e CsA para o tratamento da Síndrome Nefrótica Corticodependente (SNCD) e Recaída Frequentes (SNRF), em crianças e adolescentes atendidos pelo SUS. A análise seguiu as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde⁴⁸.

4. MÉTODOS

4.1. Perspectiva

A análise foi conduzida a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Horizonte temporal

Para simular o impacto orçamentário para o SUS, o horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as recomendações para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde⁴⁸.

4.3. Preços e custos do tratamento

Os preços do rituximabe (mediana de preço) e suas respectivas apresentações foram obtidos a partir da consulta junto ao Banco de Preços em Saúde (BPS), para o período de 09 a 23 de abril de 2025 e estão descritos na Tabela 1. A análise incluiu ainda outros custos médicos diretos com medicamentos, exames laboratoriais, consultas e internações, cujos valores foram baseados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP)³⁹, no Banco de Preços em Saúde (BPS)⁴⁰ e nos valores médios da Autorização de Internação Hospitalar (AIH)⁴¹. O cálculo do custo anual do tratamento considerou crianças com idade de 9 anos, assim como realizado na análise de custo-efetividade. Os valores utilizados na análise, para outros custos, excluindo medicamentos, estão descritos na Tabela 2.

Tabela 1. Custos, apresentação, valor unitário e custo anual do tratamento incluídos na análise de impacto orçamentário, de acordo com o Banco de Preços em Saúde.

| Medicamento | Apresentação | Valor unitário (R\$) | Custo anual do tratamento (R\$) |
|-------------------------|---|----------------------|---------------------------------|
| Rituximabe 500mg | Solução injetável, 10mg/ml, frasco 50mL | 749,70 | 1.499,40 |
| Difenidramina 50mg | Solução injetável, 50mg/ml, ampola 1 mL | 18,99 | 39,98 |
| Paracetamol | Comprimido 500mg | 0,07 | 0,14 |
| Metilprednisolona 125mg | Pó liofilizado 125mg e diluente injetável 2mL | 7,90 | 16,84 |
| Prednisona 5mg | Comprimido, 5mg | 0,06 | 21,96 (remissão) |
| Prednisona 20mg | Comprimido, 20mg | 0,14 | 10,98 (por recaída) |
| Ciclosporina 100mg | Cápsula, 100mg | 4,94 | |
| Ciclosporina 50mg | Cápsula, 50mg | 2,37 | |
| Ciclosporina 25mg | Cápsula, 25mg | 1,09 | 3.074,40 |

Fonte: Painel de preços em saúde - <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos/painel>. Acesso em 7 de abril de 2025.

Tabela 2. Custos médicos diretos, descrição, valor unitário e custo anual utilizados na análise de impacto orçamentário.

| Custos | Descrição | Valor unitário (R\$) | Custo anual do tratamento (R\$) |
|--|---|----------------------|---------------------------------|
| Infusão do rituximabe | Diária de internação para administração do rituximabe | 331,54 | 663,08 |
| Triagem pré-rituximabe | Exames laboratoriais ¹ | 167,21 | - |
| Acompanhamento ambulatorial, na remissão, sem RTX | Consulta médica e exames laboratoriais ² | 237,42 | 474,84 |
| Acompanhamento ambulatorial, na remissão, com RTX | Consulta médica e exames laboratoriais ³ | 658,87 | 1.317,74 |
| Acompanhamento ambulatorial e internação, na recaída, sem rituximabe | Consulta médica, exames laboratoriais e internação ⁴ | 811,95 | 1.623,90 |
| Acompanhamento ambulatorial e internação, na recaída, com rituximabe | Consulta médica, exames laboratoriais e internação ⁵ | 1.011,22 | 2.022,44 |

Fonte: elaboração própria. 1. Contagem de linfócitos B, Dosagem de imunoglobulina G (IgG), creatinina sérica, transaminases, hemograma, albumina na urina, dosagens de proteína na urina (urina 24h), dosagem de proteínas totais e frações, colesterol total, triglicerídeos, pesquisa de anticorpos (IgM anticitomegalovírus, heterófilos contra o vírus Epstein-Barr, IgG antitoxoplasma, contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B, IgG e IgM contra antígeno central do vírus da Hepatite B, contra o vírus da Hepatite C, anti-HIV-1 + HIV-2). 2. Custo do acompanhamento ambulatorial, na remissão, sem rituximabe, inclui exames laboratoriais (hemograma, albumina na urina, creatinina sérica, sódio, potássio, dosagem de proteínas na urina (urina 24h), dosagem de proteínas totais e frações, colesterol total, triglicerídeos, vitamina D) e consulta médica na atenção especializada. 3. Custo do acompanhamento ambulatorial, na remissão, com rituximabe, inclui os exames laboratoriais descritos para remissão sem rituximabe, exames laboratoriais para acompanhamento específico da resposta ao rituximabe, descritos na triagem pré-rituximabe e consulta médica na atenção especializada.4. Custo do acompanhamento ambulatorial e internação, na recaída, sem rituximabe, inclui exames laboratoriais descritos para remissão, consulta no serviço de emergência e internação por recaída. 5. Custo do acompanhamento ambulatorial e internação, na recaída, com rituximabe, inclui exames laboratoriais descritos para a remissão, exames laboratoriais para acompanhamento específico da resposta ao rituximabe, descritos na triagem pré-rituximabe, consulta no serviço de emergência e internação por recaída.

Na síntese de evidências, houve variabilidade quanto ao número e intervalo das doses do RTX^{10-12,16,20,21,28}, desta forma, após consulta ao especialista e ao protocolo de tratamento de um centro de referência no interior de São Paulo,

optamos por considerar duas doses de RTX, com intervalo de seis meses. A dose recomendada para o RTX foi de 375 mg/m², administrada por via intravenosa, com administração prévia de difenidramina (posologia 0,5 mg/Kg, intravenoso), metilprednisolona (2 mg/Kg, intravenoso) e paracetamol (15 mg/Kg, via oral) para prevenção das reações infusoriais. A criança ou adolescente deverá receber o RTX em regime hospitalar de internação. Foram consideradas duas doses com intervalo de seis meses entre elas. O comparador (cuidado padrão) foi definido como CE associado a CsA, na posologia de 150 mg/m². As doses do corticosteroide (prednisona) foram estabelecidas em 0,2 mg/Kg/dia para as crianças em remissão e 60 mg/m² diário por quatro semanas, seguidos de 40 mg/m² em dias alternados por quatro semanas e após 0,2 mg/Kg/dia, para as crianças em recaída. Para todos os cálculos, no cenário base, as doses foram calculadas com base no peso e estatura de uma criança de nove anos (peso = 31,6Kg, E = 135,2 cm), publicados pela estimativa populacional do IBGE 2008⁴⁹. A superfície corpórea (SC) foi calculada e estimada em 1,09 m².

Os custos totais do tratamento, para cada um dos anos, foram compostos pelos custos com medicamentos, atendimento ambulatorial e hospitalar, consulta no serviço de emergência e exames laboratoriais, conforme Tabela 3. No acompanhamento foram previstos custos com hospitalização para 25% das crianças e adolescentes^{46,47}, por infecções respiratórias. A partir do ano 3, os custos de acompanhamento para as crianças e adolescentes que recebem rituximabe são menores, considerando menor necessidade de exames laboratoriais e menor taxa de recaída.

4.4. População

Para população, foram consideradas as crianças e adolescentes com SNCD e SCRF, que se apresentaram inicialmente sensíveis ao uso dos corticoesteroides e que receberam como segundo medicamento o inibidor de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina).

Para o cálculo da população elegível, foram utilizadas as projeções populacionais, na faixa etária de 9 a 17 anos, para os anos de 2026 a 2030⁴⁹, os dados de prevalência (16 casos/100.000 crianças e adolescentes)⁴² e incidência da SN (2 casos/100.000 crianças e adolescentes)⁴², estimativa de crianças e adolescentes que apresentam recaída (80%)⁴⁶, recaída frequente ou dependência do uso de corticoide (50%)⁴⁶, bem como a taxa de resposta ao tratamento de segunda linha (50%)⁴⁶. A população elegível foi composta pelas crianças e adolescentes com indicação do uso do rituximabe (Tabela 4).

Tabela 4. Estimativa populacional, prevalência e incidência da síndrome nefrótica e estimativas de recaída, recaída frequente e resposta ao tratamento de segunda linha.

| Estimativa populacional | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | Fonte |
|--|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|
| 9 a 17 anos | 26183565 | 2614838 | 2613157 | 2599550 | 2575206 | IBGE ⁴⁹ |
| Prevalência SN (16:100.000) | 4189 | 4184 | 4181 | 4159 | 4120 | Afentou, 2022 ⁴² |
| Incidência SN (2:100.000) | 759 | 758 | 758 | 754 | 747 | Afentou, 2022 ⁴² |
| SN com recaídas (80%) | 3959 | 607 | 606 | 603 | 597 | Wang, 2017 ⁴⁶ |
| SNCD ou SNRF (50%) | 1979 | 303 | 303 | 302 | 299 | Wang, 2017 ⁴⁶ |
| SNCD ou SNRF com resposta ao tratamento 2ª linha (50%) | 990 | 152 | 152 | 151 | 149 | Wang, 2017 ⁴⁶ |
| Número de crianças e adolescentes em tratamento | 990 | 1141 | 1293 | 1444 | 1593 | Calculado |

Fonte: elaboração própria. Legenda: SN: Síndrome Nefrótica; SNCD: Síndrome Nefrótica Corticodependente, SNRF: Síndrome Nefrótica Recaída Frequente.

4.5. Market share

No cenário atual, todos os pacientes elegíveis ao tratamento de segunda linha para a SNCD e SNRF recebem o cuidado padrão e utilizam CE e CsA. No cenário proposto, estimamos a taxa de difusão do RTX associado a CE mantida em 10% e a taxa de difusão de RTX, associado a CsA e CE crescente com início em 10% e com aumento até 70%. As opções terapêuticas utilizando RTX atingiriam 80% dos pacientes elegíveis no quarto ano (Tabela 5). A utilização do RTX associado ao CE foi mantida constante em 10%, por ser a estratégia menos utilizada na prática clínica, segundo dados de coorte não publicados de um centro de referência.

Tabela 5. Estimativa populacional, prevalência e incidência da síndrome nefrótica e estimativas de recaída, recaída frequente e resposta ao tratamento de segunda linha.

| Cenário atual | | | | | |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| CE + CsA | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| CE + CsA+ RTX | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Cenário proposto | | | | | |
| CE + CsA | 80% | 60% | 40% | 20% | 20% |
| CE + CsA+ RTX | 10% | 30% | 50% | 70% | 70% |
| CE+RTX | 10% | 10% | 10% | 10% | 10% |

Fonte: elaboração própria. Legenda: RTX: rituximabe; CE: corticosteroide; CsA: ciclosporina.

4.6. Pressupostos

Alguns pressupostos foram assumidos para a análise de impacto orçamentário, os quais foram validados junto aos especialistas, com base prática clínica em um centro de tratamento da SN na infância e adolescência, considerando a ausência de algumas informações na literatura, os quais podem resultar em limitações da análise.

- No cenário base, as doses dos medicamentos, com base na posologia recomendada, foram calculadas para uma criança de nove anos de idade¹⁶.
- Todos os pacientes candidatos ao uso do RTX realizam triagem prévia, que inclui exames laboratoriais para avaliação do perfil imunológico, realizados apenas antes da primeira dose do RTX. Os exames estão disponíveis no SUS.
- Foram previstas duas doses do RTX, na posologia de 375 mg/m², com intervalo de seis meses entre as doses. Todos as crianças e adolescentes recebem medicamentos pré-infusão, que incluem difenidramina, metilprednisolona e paracetamol, em regime de internação hospitalar (1 diária).
- O cuidado padrão foi definido como CE associado a CNI (ciclosporina), na posologia de 150 mg/m²/dia. A dose do CE na remissão foi de 0,2 mg/Kg/dia e na recaída 60 mg/m² diário por quatro semanas, seguidos de 40 mg/m² em dias alternados por quatro semanas e após 0,2 mg/Kg/dia¹.
- O CE e a CsA foram mantidos para todas as crianças e adolescentes, independente da remissão ou recaída, considerando o curto horizonte temporal.
- No acompanhamento ambulatorial, para as crianças e adolescentes em remissão, foram previstas consultas e exames laboratoriais mensais e, para aquelas que estavam em recaídas, o acompanhamento foi realizado de forma quinzenal.
- Os custos do acompanhamento ambulatorial foram ponderados de acordo com o número médio de recaídas, por ano, para cada uma das estratégias de tratamento sendo, em média, duas recaídas para o tratamento CE associado a CsA e 0,5 recaída para o tratamento com CE, CsA e RTX.
- As crianças e adolescentes que receberam RTX realizaram acompanhamento adicional do perfil imunológico com exames realizados de forma mensal, todos disponíveis no SUS (pesquisa de anticorpos IgM Anticitomegalovírus, pesquisa de anticorpos heterófilos contra o vírus Epstein-Barr), trimestral (contagem de linfócitos B, dosagem de imunoglobulina G (IgG) e pesquisa de anticorpos IgG Antitoxoplasma) e semestralmente (pesquisa de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (anti-HBS), pesquisa de anticorpos IgG e IgM contra antígeno central do vírus da Hepatite B (anti-HBC-total), pesquisa de antígeno de superfície do vírus da hepatite b (HBSAg), pesquisa de anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV), pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 + HIV-2 (elisa) e pesquisa de anticorpos IgG Antitrypanosoma cruzi).
- Na recaída, foram incluídos os custos de uma internação por criança ou adolescente, considerando infecção respiratória (pneumonia), com tempo de permanência médio de cinco dias, para 25% dos pacientes. A frequência de internações e infecções nos pacientes com SN em recaída foram obtidos dos resultados do estudo publicado por^{46,47}.

5. RESULTADOS

Foram realizadas duas análises, uma incluiu apenas os custos com medicamentos e a outra incluiu o custo do acompanhamento dos pacientes (Tabela 6). Nos dois cenários, haveria uma economia de recursos com o uso de RTX de R\$1.674.950 e de R\$1.136.559 em cinco anos, respectivamente.

Tabela 6. Resultados da análise de impacto orçamentário com valores expressos em reais.

| Custos (R\$) | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Somente os custos com medicamentos | | | | | | |
| Cenário atual | 5.370.975 | 6.193.986 | 7.016.468 | 7.834.666 | 8.645.203 | 35.061.300 |
| Cenário proposto | 5.395.613 | 5.801.892 | 6.612.620 | 7.418.228 | 8.157.995 | 33.386.350 |
| Impacto orçamentário | 24.637 | -392.094 | -403.847 | - 416.438 | -487.207 | -1.674.950 |
| Inclui custos com monitoramento dos pacientes | | | | | | |
| Cenário atual | 3.763.738 | 4.340.467 | 4.916.826 | 5.490.183 | 6.058.171 | 24.569.387 |
| Cenário proposto | 3.828.056 | 4.043.349 | 4.629.423 | 5.211.484 | 5.720.524 | 23.432.827 |
| Impacto orçamentário | 64.317 | -297.118 | -287.402 | -278.699 | -337.656 | -1.136.559 |

Fonte: elaboração própria.

5.1. Limitações

A análise de impacto orçamentário possui algumas limitações que podem alterar os resultados dos cenários propostos.

- Nesta análise, incluímos duas doses de RTX e algumas crianças e adolescentes podem precisar de mais doses do medicamento para alcançar a remissão completa da SN.
- As doses dos medicamentos e consequentemente os custos podem ter variações, considerando que as crianças e adolescentes estão em desenvolvimento e variam quanto ao peso e estatura.
- O cenário atual definido foi o CE associado a CNI, conforme recomendação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes do Ministério da Saúde, publicada em 2018¹, com a validação do especialista e baseado na experiência de um centro de tratamento no interior de São Paulo. Entretanto, outros esquemas terapêuticos são possíveis para as crianças e adolescentes com SNCD e SNRF.

- No cenário proposto, apenas 10% das crianças e adolescentes utilizariam o RTX associado a CE. Esta porcentagem também foi proposta considerando que o RTX associado a CsA e CE são os esquemas terapêuticos de escolha na prática clínica, conforme dados de uma coorte de pacientes brasileiros não publicados.
- O CE e o CNI foram mantidos para todas as crianças e adolescentes em recaída, entretanto, a critério clínico, estes medicamentos poderão ser suspensos em caso de não resposta.

6. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Brasília; 2012 [cited 2025 Mar 29]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
2. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
3. Ministério da Saúde. Painel de Preços da Saúde [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos/painel>
4. Ministério da Saúde. DATASUS. Produção Hospitalar (SIH/SUS) [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>
5. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome. Medicine. 2018 Nov;97(46):e13157.
6. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome. JAMA Pediatr. 2018 Aug 1;172(8):757.
7. Solomon N, Lalayannis AD. Rituximab is more effective than tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2019 Oct;104(5):279–80.
8. Mathew G, Sinha A, Ahmed A, Grewal N, Khandelwal P, Hari P, et al. Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difficult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: an open-label pilot randomized controlled trial. Pediatric Nephrology. 2022 Dec 14;37(12):3117–26.
9. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2011 Jun;6(6):1308–15.

10. Su Q, Shen Y, Dou Z, Rong Z, Zhao X, Yu B, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in the Treatment of Steroid-dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. HK J Paediatr. 2022;27:241–8.
11. Wang L, Zhu J, Xia M, Hua R, Deng F. Comparison of rituximab, cyclophosphamide, and tacrolimus as first steroid-sparing agents for complicated relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: an evaluation of the health-related quality of life. Archives of Medical Science [Internet]. 2022 Apr;18(1):275–8. Available from: <https://www.archivesofmedicalscience.com/Comparison-of-rituximab-cyclophosphamide-and-tacrolimus-as-first-steroid-sparing,145587,0,2.html>
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 20]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projicao-da-populacao.html>
13. Wang CS, Yan J, Palmer R, Bost J, Wolf MF, Greenbaum LA. Childhood Nephrotic Syndrome Management and Outcome: A Single Center Retrospective Analysis. Int J Nephrol [Internet]. 2017 Apr;2017(1):2029583. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2017/2029583>
14. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. Brazilian Journal of Nephrology [Internet]. 2019 Apr;41(4):526–33. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/szTsPnKrLFFBTcXTKgH6k8s/?lang=en>
15. Afentou N, Frew E, Mehta S, Ives NJ, Woolley RL, Brettell EA, et al. Economic Evaluation of Using Daily Prednisolone versus Placebo at the Time of an Upper Respiratory Tract Infection for the Management of Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: A Model-Based Analysis. Pharmacocon Open [Internet]. 2022 Apr;6(4):605–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-022-00334-6>
16. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 1, de 10 de janeiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes [Internet]. 2018. p. 1–32. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/pcdt_sindromenefroticaprimary_criancasadolescentes-1.pdf



Conitec

Comitê Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

GOVERNO FEDERAL



UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

DISQUE
SAÚDE **136**