



Brasília, DF | Fevereiro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Ciclofosfamida oral para o tratamento de indução de remissão em pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA)

2026 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 em Saúde - SCTIE

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 - NATS Cochrane Brazil

Aléxia Vieira

Aline Rocha

Tayná Felicissimo Gomes de Souza Bandeira

Monitoramento do horizonte tecnológico – Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Thaís Conceição Borges

Patente

MunIQUE Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Perspectiva do Paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Anna Julia Medeiros Lopes Garcia

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Revisão Técnica - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Denis Satoshi Komoda

Annemeri Livinalli

Coordenação - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Farinasso

Luciana Costa Xavier

Supervisão - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde (SCTIE) 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 população¹.

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 DGITIS 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.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ficha com descrição técnica da tecnologia.	13
Tabela 2: Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil.....	15
Tabela 3: Pergunta PICOS elaborada para execução deste PTC.....	16
Tabela 4: Características dos estudos incluídos neste PTC.....	18
Tabela 5: Resumo dos eventos adversos nos estudos que avaliaram.	23
Tabela 6: Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE:	26
Tabela 7: Resumo das recomendações de agências internacionais de ATS que informam a respeito do uso da ciclofosfamida oral.....	32
Tabela 8: Estratégias de busca utilizadas para elaboração deste PTC.....	44
Tabela 9: Estudos excluídos após a leitura do texto completo.....	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Forest plot para taxa de recaída.	21
Figura 2: Forest plot para remissão completa.	22
Figura 3: Forest plot para remissão parcial.	22
Figura 4: Forest plot para eventos adversos.	23
Figura 5: Forest plot para mortalidade.	24
Figura 6: Fluxograma de seleção dos estudos. Legenda: * um estudo aguardando classificação - indisponível na íntegra, entrado em contato com os autores.	49
Figura 7: Risco de viés (RoB 2).	51

Relatório preliminar

SUMÁRIO

Marco Legal	3
Avaliação de Tecnologias em Saúde	4
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE FIGURAS	6
SUMÁRIO	7
1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITO DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
7. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	24
8. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	24
9. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	28
10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	32
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	33
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE	37
14. DISCUSSÃO INICIAL	38
15. RECOMENDAÇÃO INICIAL	39
16. REFERÊNCIAS	40
APÊNDICE 1 - MÉTODOS DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	42
APÊNDICE 2 - RESULTADOS	49
APÊNDICE 3 – PATENTES	51

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico científico (PTC) se refere à análise das evidências científicas disponíveis sobre a ciclofosfamida oral para o tratamento de indução de pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA), para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE). Essa é uma demanda advinda do processo de produção do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de vasculite ANCA-associada.

Este documento foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologia (NATS) Cochrane Brasil e a Secretaria-Executiva da CONITEC, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica. Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia e a segurança da ciclofosfamida oral quando comparada a ciclofosfamida intravenosa (IV) para o tratamento de indução de pacientes com vasculite ANCA-associada (VAA) do tipo granulomatose com poliangite (GPA) ou poliangite microscópica (MPA).

2. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: ciclofosfamida oral.

Indicação: tratamento de indução em pacientes com vasculite ANCA-associada

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS)

Introdução: A vasculite ANCA-associada (VAA) é uma doença autoimune sistêmica rara, caracterizada por inflamação de vasos de pequeno e médio calibre, com potencial de acometer múltiplos órgãos e causar dano tecidual relevante. Embora incomum (prevalência estimada de 200 a 400 casos por milhão), está associada a elevada morbidade e mortalidade, sobretudo quando há envolvimento renal e/ou pulmonar e maior atividade da doença. A VAA inclui principalmente os subtipos granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (MPA), com apresentações clínicas variadas. O diagnóstico precoce é desafiador e costuma depender da integração de achados clínicos e exames complementares, com confirmação frequentemente baseada em biópsia. O tratamento envolve fases de indução e manutenção da remissão com glicocorticoides e imunossupressores; no SUS, estão disponíveis para o tratamento da indução a ciclofosfamida intravenosa, glicocorticoides sistêmicos e rituximabe.

Pergunta de pesquisa: A ciclofosfamida administrada por via oral é eficaz e segura quando comparada à ciclofosfamida intravenosa (IV) e corticoides intravenosos para o tratamento de indução em pacientes com vasculite ANCA-associada (VAA)?

População-alvo: pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA) do tipo granulomatose com poliangiite (GPA) ou poliangiite microscópica (MPA) submetidos à terapia de indução de remissão

Comparador: ciclofosfamida IV

Desfechos: primário: taxa de recaída, mortalidade e eventos adversos; secundários: taxa de adesão e remissão completa e parcial

Evidências clínicas: A comparação entre as formulações oral e IV da ciclofosfamida para indução de remissão em pacientes com VAA indica eficácia semelhante no curto prazo. A evidência disponível não demonstra diferença clinicamente relevante na taxa de remissão completa entre as duas vias de administração. Há incertezas importantes em desfechos como mortalidade, eventos adversos graves, remissão parcial e adesão ao tratamento, devido à baixa ou muito baixa certeza das evidências. Alguns estudos sugerem uma possível redução na taxa de recaída com a formulação oral, mas esse achado é considerado incerto e não se traduz, até o momento, em um benefício clínico comprovado. Na prática clínica, o uso da ciclofosfamida oral tem sido restrito, geralmente reservado a situações específicas, como indisponibilidade do acesso venoso ou necessidade de administração enteral.

Avaliação econômica: Dada a equivalência clínica entre as formulações, foi adotada uma análise de custo-minimização. A análise de custo-minimização demonstra que o uso da ciclofosfamida IV, no regime padrão de indução da remissão da VAA, resulta em um custo anual por paciente de R\$ 1.044,00 para a formulação oral.

Impacto orçamentário: Foram modelados dois cenários prospectivos com horizonte de cinco anos. No cenário base, considerando 2% de uso da formulação oral, o impacto orçamentário incremental acumulado foi estimado em R\$ 82.256,70. No cenário de sensibilidade, com distribuição de 5%, o impacto acumulado foi de R\$ 205.641,74. Em ambos os casos, as variações

anuais de impacto foram modestas, refletindo a substituição parcial da formulação intravenosa pela oral. O modelo mostrou sensibilidade ao custo da forma oral e endovenosa do medicamento, corroborou com os resultados.

Recomendações internacionais: A ciclofosfamida oral é uma alternativa no tratamento de indução, quando não há contraindicações, pelo NICE e SMC, mas não como terapia definitiva. Ambas as agências internacionais de ATS relatam a importância de atentar para a dosagem, pois doses cumulativas aumentam o risco de ocorrência de eventos adversos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas cinco tecnologias no horizonte para compor o esquema terapêutico do tratamento de indução de remissão em pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA). São elas: Rapcabtogene Autoleucel e KYV-101 (terapias avançadas), Avacopana e Vilobelimab (inibidor do receptor C5a do complemento) e Obinutuzumabe (anticorpo monoclonal). Apenas o Avacopana tem registro para a condição na Anvisa (2024), EMA (2022) e FDA (2021). No NICE o Avacopana foi recomendado em 2022 e no CDA teve recomendação desfavorável em 2023.

Considerações finais: As evidências indicam eficácia semelhante entre as formulações oral e IV da ciclofosfamida para indução de remissão na VAA, com incertezas relevantes em desfechos como mortalidade, eventos adversos e adesão. A formulação oral tem uso restrito na prática clínica, geralmente em situações específicas. A análise de custo-minimização demonstrou menor custo anual por paciente com a formulação IV (R\$ 508,86) em comparação à oral (R\$ 1.044,00). O impacto orçamentário incremental, considerando 2% de uso da via oral foi estimado em R\$ 82.256,70 em cinco anos. No cenário de maior uso (5%), o impacto acumulado foi de R\$ 205.641,74. As variações anuais foram modestas. As análises de sensibilidade corroboram as análises de impacto orçamentário. A decisão sobre a incorporação da formulação oral deve considerar a equivalência clínica, os custos envolvidos, o perfil de uso atual e o contexto operacional do sistema de saúde.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 54/2025 durante o período de 6 a 16 de junho de 2025, uma pessoa se inscreveu, porém não atendia às especificidades do tema. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa e identificou uma representante para participar da ação. Na ocasião, a representante, que mora em São José (SC) e que foi diagnosticada, em 2019, com Granulomatose Eosinofílica com Poliangíte (GEPA), um tipo de vasculite ANCA, informou que iniciou o tratamento com a ciclofosfamida oral em março de 2024, após reação alérgica grave ao rituximabe. Relatou que apresentou poucos eventos adversos com o uso do medicamento e que além de boa resposta ao tratamento com a ciclofosfamida oral, teve ganhos na qualidade de vida, já que sua condição de saúde tem um impacto significativo na esfera social e familiar.

Discussão inicial: Durante a deliberação inicial o especialista ressaltou que a ciclofosfamida oral teria indicação específica para pacientes que não pudessem utilizar ciclofosfamida endovenosa. O membro do CONASS entende que a incorporação da ciclofosfamida oral seria uma alternativa adicional sem impactos econômicos ao sistema, sendo favorável à incorporação. A diretora da SCTIE e demais membros acompanharam o entendimento do CONASS e votaram favorável à incorporação.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 148ª Reunião da Conitec, realizada no dia 12 de fevereiro de 2026, decidiram por unanimidade recomendar favoravelmente a incorporação da ciclofosfamida administrada por via oral para pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA) do tipo granulomatose com poliangíte (GPA) ou poliangíte microscópica (MPA) submetidos à



terapia de indução de remissão. Para esta decisão os membros consideraram a necessidade não atendida de pacientes que tenham contraindicação ao uso da via endovenosa.

Relatório preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

A vasculite ANCA-associada (VAA) é uma doença reumática autoimune sistêmica rara caracterizada por um distúrbio complexo, imunomediado, nos quais a lesão tecidual resulta da interação de um evento inflamatório inicial de uma resposta imune altamente específica nos vasos de pequeno a médio porte, podendo interferir em diversos sistemas orgânicos (1,2). Tanto a redução/perda da integridade do vaso sanguíneo quanto o comprometimento do lúmen podem acarretar isquemia e necrose tecidual. De modo geral, os vasos acometidos apresentam variação desde o tamanho, localização e tipo, em associação ao tipo específico de vasculite (1,2). A exposição ao pó de sílica, a agricultura e o transporte nasal crônico de *Staphylococcus aureus* estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento da VAA. Vale ressaltar que a vasculite pode ocorrer como um processo primário ou secundário a outra doença pré-existente (2).

Apesar da VAA ser considerada uma doença rara, com uma prevalência de 200 a 400 casos por milhão (2) e incidência que varia de 5,16 por milhão a 20,9 milhão por todo o mundo (2). O impacto na vida dos pacientes na morbidade e mortalidade justifica buscas constantes para compreender mecanismos fisiopatológicos e estratégias de tratamento. Diversos fatores preditores para mortalidade nos pacientes com vasculite-ANCA associada foram identificados como: idade avançada, sexo masculino, histórico de tabagismo e comorbidades. Entretanto, uma elevação na atividade da doença (avaliado pelo *Birmingham vasculitis activity score* (BVAS)), envolvimento renal e pulmonar também está associados à maior risco de mortalidade (3,4).

A VAA pode ser categorizada em subtipos de acordo com as características clínicas, laboratoriais e radiológicas e na presença de granulomas e infiltrados eosinofílicos (5). Esses subtipos são os seguintes: granulomatose com poliangiíte (GPA, conhecida anteriormente como doença de Wegener), poliangiíte microscópica (MPA), granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPA, previamente síndrome de Churg-Strauss) e formas de VAA que se restringem a órgãos específicos, tal como a vasculite renal limitada (1,2,6).

Embora o diagnóstico precoce seja um desafio, ele é essencial para a instituição do tratamento adequado. Classicamente, o diagnóstico é confirmado por biópsia de rim ou de pulmão a céu aberto (7–9) - exames já disponíveis no SUS. Na maioria dos pacientes com doença generalizada observa-se a presença de anticorpos contra proteinase 3 (PR3) ou mieloperoxidase (MPO) que também podem apoiar o diagnóstico, todavia, não estão disponíveis no Sistema Único de Saúde. Por outro lado, a depender do foco de atividade da doença, exames complementares podem ser utilizados principalmente para verificar a extensão da doença, não sendo suficientes para confirmar ou afastar o diagnóstico. Dentre as possibilidades de exames complementares estão: estudos eletrofisiológicos, exames laboratoriais, exames de imagem de tórax (como ressonância magnética e tomografia computadorizada) (7), sendo o especialista responsável por personalizar essas aquisições em cada caso.

O acometimento do subtipo GPA é variado, como: nasal, em seios da face, cavidade oral, ouvidos, região subglótica, ocular, pulmonar, renal, sistema locomotor, sistêmico, neurológico cutâneo e cardíaco. Já o subtipo MPA apresenta acometimentos renais, pulmonares, gastrointestinais, cutâneos e neurológicos (10).

4.2 Tratamento recomendado

Para o tratamento da VAA do subtipo MPA e GPA é complexo e pondera a extensão de acometimento e gravidade da doença, podendo ser classificado em tratamento não medicamentoso e medicamentoso. Para pacientes que apresentam acometimento osteomioarticular decorrentes da doença (forma não grave) ou de período de internação prolongada devido exacerbação da doença programas de reabilitação multiprofissional que envolva orientações educacionais, nutricionais, psicológicas e reabilitação fisioterapêutica (11).

Para o tratamento medicamentoso é necessário identificar o estágio da doença (diagnosticados recentemente, recaída de GPA ou MPA, ou GPA ou MPA refratária). O esquema de manejo para vasculite geralmente inclui as seguintes abordagens (12):

- terapia de indução de remissão: o manejo inicial geralmente envolve doses de glicocorticoides, com a adição de um agente imunossupressor
- manutenção de remissão: os objetivos da fase de manutenção da remissão são controlar a atividade da doença, prevenir sua recorrência após reduzir ou parar os medicamentos, e limitar os riscos de toxicidade, especialmente dos glicocorticoides.

Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS para os pacientes com ANCA-associada é composto por ciclofosfamida IV, corticoide (metilprednisolona ou prednisona) ou rituximabe.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O presente relatório avalia a ciclofosfamida oral, um agente quimioterápico. As informações sobre a tecnologia foram obtidas a partir da bula do medicamento, aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Ficha com descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ciclofosfamida monoidratada
Nome comercial	Genuxal®
Apresentação	Comprimido revestido de liberação retardada 50 mg: embalagens com 50 comprimidos.
Detentor do registro	BAXTER HOSPITALAR LTDA – CNPJ: 49.351.786/0002-61 Registro: 106830168 Processo: 25351.218954/2008-83
Fabricante	Fabricado e embalado por: Prásfarma S.L. Barcelona – Espanha Importado por: Baxter Hospitalar Ltda. Av. Engº Eusébio Stevaux, 2.555 – São Paulo/SP – Brasil
Indicação aprovada na Anvisa	- Doenças autoimunes, com progressão ameaçadora como formas graves e/ou progressivas de nefrite lúpica e granulomatose de Wegener. Terapia adjuvante para câncer de mama após a ressecção do tumor ou mastectomia

	- Terapia paliativa de câncer de mama metastático.
Indicação proposta	Tratamento de Vasculite ANCA-associada (GPA ou MPA) na terapia de indução.
Posologia e Forma de Administração	A terapia convencional para granulomatose de Wegener consiste em prednisona 1 mg/kg/dia por 4 a 6 semanas, seguida de retirada lenta (2,5 mg por semana ou a cada quinze dias), contemplando-se a retirada em 6 meses, associada à ciclofosfamida na dose de 2-3 mg/kg/dia, ajustando-se a dose de acordo com a contagem de linfócitos (mantido ao redor de 1.000 células/mm³). A ciclofosfamida deverá ser retirada um ano após a remissão da doença. Durante ou imediatamente após a administração, quantidades adequadas de líquido devem ser ingeridas ou infundidas para forçar a diurese, a fim de reduzir o risco de toxicidade do trato urinário. Assim recomenda-se que a administração de Genuxal (ciclofosfamida) seja pela manhã. Nota: em pacientes confiáveis a terapia de pulso de alta dose oral geralmente pode ser realizada fora do hospital. No entanto, altas doses só devem ser tomadas em casa, se uma pessoa competente estiver presente (incluindo, por um tempo mais longo após a administração do medicamento) e deve ser tomado nos dias do tratamento médico ou se um representante informar que pode ser alcançado em todos os momentos, se necessário.

Fonte: Bula da ciclofosfamida monoidratada (13).

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um de seus excipientes, em casos em que os pacientes apresentem deficiência grave da função da medula óssea (especialmente em pacientes tratados com agentes citotóxicos e/ou radioterapia), pacientes portadores de intensa depressão funcional da medula óssea, cistite, obstrução das vias urinárias e Infecções. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante e após 6 meses de tratamento com ciclofosfamida. Em pacientes que realizaram transplantes de medula óssea alogênica, como limite superior de idade entre 50 e 60 anos deve ser clarificada cuidadosamente antes de iniciar o tratamento com ciclofosfamida (13),

Precauções e riscos associados: Deve ser usado com precaução em pacientes geriátricos e em pacientes que tenham sido previamente submetidos a radioterapia. Os pacientes com imunidade baixa, diabetes mellitus, doenças hepáticas ou doenças renais crônicas e doenças cardíacas pré-existentes também devem ser monitorados de perto. Em pacientes diabéticos, o metabolismo da glicose também deve ser cuidadosamente monitorado durante o tratamento com ciclofosfamida. Em tais situações é necessário realizar avaliação de risco versus o benefício esperado. Deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com porfiria aguda devido ao efeito porfirogênico de ciclofosfamida.

Dentre os riscos associados ao uso da ciclofosfamida, conforme informações extraídas da bula, citam-se:

- Mielossupressão, imunossupressão e infecções: ciclofosfamida não deve ser administrado em pacientes com contagem de neutrófilos menor ou igual a 1.500 células/mm³ e/ou contagem de plaquetas abaixo de 50.000 células/mm³.
- Acometimento do trato urinário e toxicidade renal.
- Cardiotoxicidade em pacientes com doenças cardíacas.
- Toxicidade Pulmonar como pneumonite e fibrose pulmonar.

- Malignidades Secundárias: como todas as terapias citotóxicas, tratamento com ciclofosfamida envolve o risco de tumores secundários e seus precursores com sequelas. Existe um risco aumentado de câncer do trato urinário e alterações mielodisplásicas, em alguns casos, progredindo para leucemias agudas. Outras neoplasias relatadas após uso de ciclofosfamida ou regimes de tratamento com ciclofosfamida incluem linfomas, cânceres de tireoide e sarcomas.
- Doença hepática veno oclusiva foi relatada em pacientes durante o tratamento com a ciclofosfamida.
- Genotoxicidade: afeta células somáticas germinativas femininas e masculinas. Assim, as mulheres não devem engravidar e os homens não devem conceber um filho durante o tratamento com ciclofosfamida.
- Efeitos na fertilidade: pode causar esterilidade em ambos os sexos.
- Reações anafiláticas incluindo respostas fatais foram reportadas com o uso associado à ciclofosfamida. Possíveis reações de sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes foram relatas.
- Alteração no processo de cicatrização de feridas.
- Erupção cutânea, dermatite não específica, pigmentação da pele e alterações na coloração das unhas podem ocorrer em pacientes sob tratamento com ciclofosfamida.
- Alopecia foi relatada e pode ser acentuada com o aumento da dose do tratamento, podendo progredir para perda total de cabelo.

Eventos adversos: As reações adversas muito comum ($\geq 1/10$) foram mielossupressão, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia, pancitopenia, diminuição de hemoglobina, imunossupressão, alopecia, cistites, microhematúria, febre e as reações adversas comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) foram infecções, neutropenia febril, anorexia, estomatite, diarreia, vômito, constipação, náusea, insuficiência hepática, cistite hemorrágica, macroematuria, prejuízo de espermatogênese, calafrios, astenia, fadiga, desconforto e inflamação das mucosas.

5.2 Preços e custos da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (14), e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) no dia 7/11/2025. A seguir, são apresentados o menor preço de compras públicas e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS de 18%, fornecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Tabela 2).

Tabela 2: Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil.

Medicamento: Ciclofosfamida oral			
Dosagem unitária:			
• Apresentação (caixa): 50 Comprimidos • Concentração: 50mg • Forma farmacêutica: oral			
Mediana preço de compras públicas, via BPS (unitário por comprimido)^a	R\$ 0,84	Menor preço unitário via PMVG	R\$ 1,16

Preço da apresentação (caixa com 50 comprimidos)^b, considerando BPS	R\$ 42,00	Preço da apresentação	R\$ 58,15
Custo do tratamento diário e mensal, considerando BPS (por indivíduo)^c	- Diário*: R\$ 4,20 - Mensal: R\$ 126,00	Custo do tratamento diário e mensal, via PMVG	Diário*: R\$ 5,80 Mensal: R\$ 174,00
Custo do tratamento anual por indivíduo, considerando BPS (*)	R\$ 1.512,00	Custo do tratamento anual por indivíduo, considerando o PMVG (*)	R\$ 1.044,00

^a: Fonte: Bases anuais compiladas pelo Ministério da Saúde, ano-base 2025; ^b: Caixa com 50 comprimidos, Fonte: Anvisa; ^c: considerando um indivíduo de 70 kg e dose de limite superior de 3 mg/kg/dia, totalizando dose diária de 210 mg. Tratamento diário se considerará 5 comprimidos. Máximo de tratamento: 6 meses.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Neste PTC buscou-se responder à pergunta “*ciclofosfamida oral é eficaz e seguro no tratamento de indução de pacientes com VAA comparado a ciclofosfamida via intravenosa (IV)?*” Elaborada com base no acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparador, **Outcomes** [desfechos] e *Study types* [tipos de estudos]), apresentado na Tabela 3. Detalhes adicionais são apresentados no Apêndice 1.

Tabela 3: Pergunta PICOS elaborada para execução deste PTC.

P	Pacientes com vasculite ANCA-associada (VAA)
I	Ciclofosfamida oral
C	Ciclofosfamida via intravenosa (IV)
O	Desfecho primário: taxa de recaída, mortalidade e eventos adversos Desfecho secundário: taxa de adesão e remissão completa e parcial.
S	Ensaios clínicos randomizados (ECR)

Fonte: elaboração própria.

No apêndice 2 consta o fluxograma do processo de seleção dos estudos apresentados neste PTC. Foram recuperados 302 registros, sendo 19 registros avaliados quanto a elegibilidade através da leitura do texto completo na íntegra. Este processo resultou na identificação de 4 estudos (6 registros) do tipo ECR avaliando ciclofosfamida oral vs. ciclofosfamida IV.

Os estudos incluídos neste PTC avaliaram o uso da ciclofosfamida oral comparado à ciclofosfamida IV, em pacientes com VAA do tipo GPA e MPA. Os estudos incluídos relataram que todos os participantes utilizaram corticoides durante a condução do estudo. Nos estudos foram incluídos, em sua maioria, os participantes de idade igual ou maior que 15, e a distribuição geográfica dos locais de condução desses estudos incluiu principalmente países da América do



Norte, América Central e Europa. As características principais dos participantes e da tecnologia estão apresentadas de forma resumida na Tabela 4.

Relatório preliminar

Tabela 4: Características dos estudos incluídos neste PTC.

Estudo / Autor (ano)	Delineamento/Local	Participantes	Descrição tecnologia/comparador	Desfechos
Adu et al. (1997) (15)	ECR, paralelo (Reino Unido)	Pacientes com vasculite anca associada (MPA e GPA) recém diagnosticada com idade entre 15 e 70 anos de idade (n=54) Grupo intervenção: Ciclofosfamida oral +prednisolona oral (n= 24 pacientes com MPA e GPA; idade média 47) versus Grupo controle: Ciclofosfamida pulsada + metilprednisolona IV (n= 30 pacientes (idade média de 62 anos),	TECNOLOGIA: Ciclofosfamida oral: 2mg/kg/dia + prednisolona oral começando com 0,85 mg/kg (dose máxima de 60mg/dia). A ciclofosfamida foi administrada até decisão clínica de que a remissão havia sido alcançada, momento em que foi interrompida e iniciada a azatioprina COMPARADOR: pulso de ciclofosfamida e metilprednisolona (dose máxima de 60mg/dia) IV em 0, 2 e 4 semanas. Posteriormente, a mesma dose destes agentes foi administrada em pulsos orais durante um período de 3 dias, e o intervalo entre os pulsos foi gradualmente aumentado. Seguimento: mediana de 40.4 meses.	Remissão parcial (redução >50% na atividade da doença) Remissão completa (atividade da doença =0) Falha no tratamento (atividade da doença >50%) Morte Recaída Diálise crônica
Estudo CYCLOP Rihová et al. (2004)(16); Groot et al. (2009)(17); Harper et al. (2012)(18)	ECR, aberto, paralelo (Multicêntrico - Bélgica, República Checa, Finlândia, França, Alemanha, Irlanda, Itália, México, Holanda, Polônia, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido).	Pacientes com vasculite anca associada (MPA, GPA e vasculite limitada ao rim) recém diagnosticada com idade maior que 18 anos e menor que 80 anos de idade (n=149) Grupo intervenção: Ciclofosfamida oral + prednisolona (n= 73 pacientes, idade (média ± Desvio padrão) 58.2±13.7 versus Grupo controle: Ciclofosfamida pulsada + prednisolona (n= 76, idade (média ± Desvio padrão) 56.5±15.3	TECNOLOGIA: Ciclofosfamida oral: 2 mg/kg por dia + prednisolona. COMPARADOR: Ciclofosfamida pulsada: 15 mg/kg a cada 2 a 3 semanas + prednisolona Ambos os grupos continuaram os regimes de ciclofosfamida durante 3 meses após a remissão, após os quais todos os pacientes receberam azatioprina, 2 mg/kg por dia por via oral, até um mês 18 para manutenção da remissão. O máximo diário oral a dose de azatioprina foi de 200 mg. Ambos os grupos também receberam prednisolona, 1 mg/kg por via oral, reduzida gradualmente para 12,5 mg no final do mês 3 e para 5 mg no final do estudo Seguimento: mediana de 50,2 meses	Tempo até remissão (ausência de novos sinais ou piora da atividade da doença no BVAS (BVAS ≤1) Remissão em 6 e 9 meses (atividade da doença BVAS <1)) Recaída (recorrência ou primeira aparição de pelo menos 3 outros itens do BVAS relacionados a órgãos não vitais) Morte Alteração na função renal Eventos adversos

				dose cumulativa de ciclofosfamida e prednisona (dose total acumulada do medicamento em cada ponto de tempo no estudo (3, 6, 9, 12, 15 e 18 meses) dividido pelo número de pacientes no estudo naquele ponto)	
Guillevin et al. (1997) (19)	ECR, (França)	paralelo	Pacientes com vasculite anca associada (GPA) recém diagnosticada com idade maior que 15 anos (n=50) Grupo intervenção: ciclofosfamida oral + corticoide (n=23 idade (média ± Desvio padrão) 53±15) versus Grupo controle: Ciclofosfamida IV + corticoide (n = 27, idade (média ± Desvio padrão) 54±13)	TECNOLOGIA: Ciclofosfamida oral: prednisona + ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia). A ciclofosfamida foi administrada por pelo menos 1 ano e foi progressivamente reduzido e descontinuado. Um ano após a remissão completa ter sido alcançada, a dose oral de ciclofosfamida foi reduzida gradualmente em 25% a cada 4 meses até a descontinuação. Nota: Contagens completas de células sanguíneas foram obtidas todas as semanas durante as primeiras 6 semanas de terapia e a cada 2 semanas. a dosagem foi aumentada em incrementos de 20% todos os meses até não mais que 3mg/kg/dia até que a contagem de PMN fosse <3.000/mm³; foi reduzido em 50% quando a contagem de PMN atingiu <= 1.500/mm³. A ciclofosfamida foi temporariamente suspensa se a contagem de PMN fosse <1000/mm³. COMPARADOR: Ciclofosfamida pulsada IV: prednisona + ciclofosfamida de pulso intravenoso (dose média de 0,7 gm/m²) ajustada em função da contagem de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) e da função renal, administrada a cada 3 semanas até a remissão completa ser alcançada e por 1 ano a partir de então. Nota: Os intervalos entre os tratamentos de pulso foram então aumentados para 4 semanas por um período de 4 meses, depois para 5 semanas por outro período de 4 meses e, finalmente, para 6 semanas até a interrupção após 2 anos de tratamento.	Remissão completa (melhora da condição geral, sem novas manifestações de GPA e taxa de sedimentação dos eritrócitos normal) e estabilização da função renal ou parcial) Remissão parcial (sintomas radiológicos e clínicos foram estáveis ou atenuados e anormalidades laboratoriais regrediram ou desapareceram sobre o tratamento constante) Falha do tratamento (evidências da falta de controle da atividade da doença) Morte Recaída (surgimento de nova manifestações de GPA, afetando o mesmo ou diferente órgão dos iniciais ou piora dos sintomas iniciais da doença)

			Seguimento: média de 30 meses no grupo ciclofosfamida IV e média de 24.9 meses no grupo ciclofosfamida oral	
Haubitz et al (1998) (20)	ECR, controlado (Multicêntrico)	Pacientes com GPA e MPA com idade maior ou igual a 18 anos (n=47) Grupo intervenção: Ciclofosfamida oral (n= 25) Grupo controle: Ciclofosfamida IV (n = 22)	TECNOLOGIA: Ciclofosfamida oral diário (2 mg/kg de peso corporal) COMPARADOR: Ciclofosfamida pulsada intravenosa (0,75 gm/m²) Seguimento: média de 37 meses no grupo ciclofosfamida oral e média de 43 meses no grupo ciclofosfamida IV.	Remissão completa (depois de 12 meses de tratamento) Sobrevida Remissão Função renal

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os dados extraídos, foram extraídos do último seguimento reportado em cada estudo. Os seguimentos variaram entre 18 meses e 42,5 meses.

Os desfechos relatados nos estudos que avaliaram os efeitos desejáveis da tecnologia foram taxa de recaída, remissão completa e remissão parcial. A certeza do efeito da ciclofosfamida sob estes desfechos foi avaliada pela abordagem GRADE e os detalhes do julgamento são apresentados na Tabela 6.

Comparação: ciclofosfamida oral vs. ciclofosfamida IV

Taxa de recaída

Os quatro ECRs incluídos (15–20) relataram o desfecho recaída. Por meio da meta-análise observou-se redução de 44% das taxas de recaídas, variando de 63% a 17%, ao utilizar a ciclofosfamida oral [Risco relativo (RR) 0,56; Intervalo de confiança (IC) 95% 0,37 a 0,83; Figura 1; baixa certeza da evidência]. Apesar da redução observada nas recaídas, o uso da ciclofosfamida oral tem sido progressivamente limitado devido à sua toxicidade cumulativa, associada a maior risco de infecções graves, neoplasias e mielodisplasia. Atualmente, seu uso restringe-se a situações em que há dificuldade de acesso venoso ou necessidade de administração enteral. A formulação IV é a via preferencial na prática clínica.

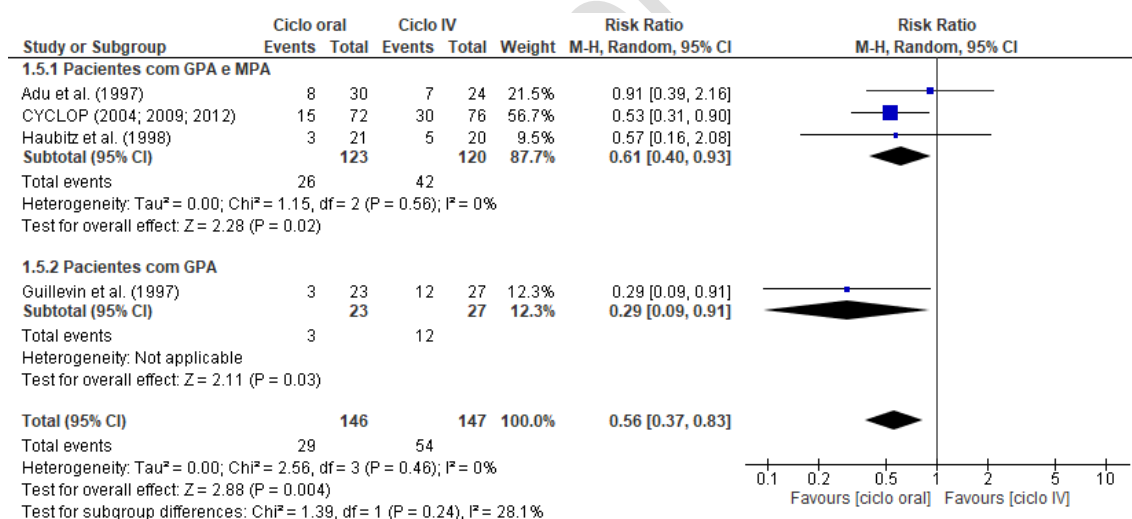


Figura 1: Forest plot para taxa de recaída.

Remissão completa

Todos os estudos incluídos neste PTC (15–18,20) avaliaram a taxa de remissão completa nos participantes com VAA. Pode haver pequena ou nenhuma diferença entre usar a ciclofosfamida oral quando comparada a ciclofosfamida IV no tratamento da remissão completa da doença em pacientes com vasculites ANCA-associada (RR 0,95; IC95% 0,78 a 1,15; baixa certeza da evidência, Figura 2).

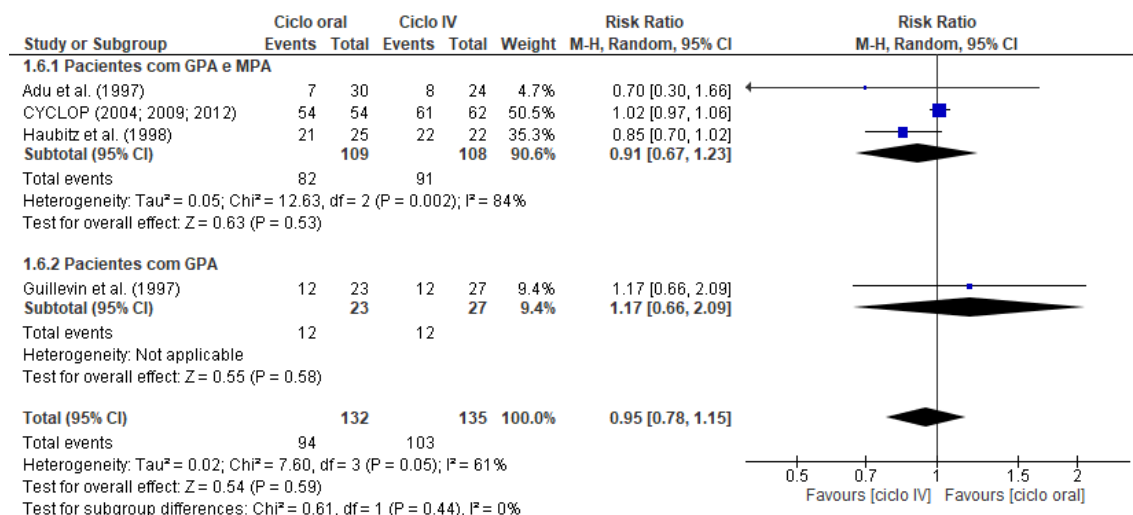


Figura 2: Forest plot para remissão completa.

Remissão parcial

Dois estudos avaliaram remissão parcial. Há uma incerteza de que a ciclofosfamida oral quando comparada a ciclofosfamida IV reduz a probabilidade de remissão parcial em pacientes com vasculites ANCA-associada (RR 0,63; IC95% 0,09 a 4,36; muito baixa certeza da evidência, Figura 3)

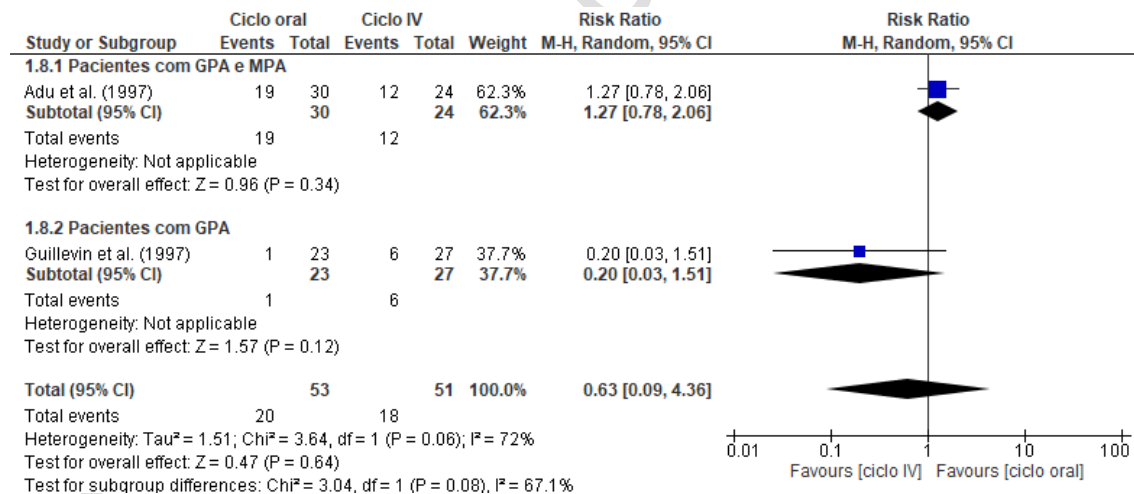


Figura 3: Forest plot para remissão parcial.

Taxa de adesão

Nenhum dos estudos incluídos avaliaram o desfecho taxa de adesão.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os desfechos relatados nos estudos que avaliaram os desfechos indesejáveis da tecnologia foram eventos adversos gerais e mortalidade. A certeza do efeito da ciclofosfamida sob estes desfechos foi avaliada pela abordagem GRADE e os detalhes do julgamento são apresentados na Tabela 6 do item Avaliação da Certeza da Evidência.

Comparação: ciclofosfamida oral vs. ciclofosfamida IV

Evento adversos

Dois ECRs (16–18,20) avaliaram a ocorrência de eventos adversos gerais em pacientes com VAA do tipo GPA e MPA. Há uma incerteza de que a ciclofosfamida oral quando comparada a ciclofosfamida IV reduz a probabilidade o risco de eventos gerais relatados (RR 0,69; IC 95% 0,27 a 1,81; muito baixa certeza da evidência). Também, a Tabela 5 apresenta de forma resumida os eventos adversos apresentada nos estudos e a figura 4 apresenta os resultados agrupados.

Tabela 5: Resumo dos eventos adversos nos estudos que avaliaram.

Autor/estudo (ano)	Eventos adversos
Estudo CYCLOP	Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento no número total de eventos adversos, eventos adversos graves ou eventos adversos não relacionados à doença, ou no número de participantes com pelo menos um evento adverso não relacionado à doença Ciclo oral: leucopenia (n=33), infecções (n=21), Diagnóstico de diabetes ou agravamento (n=4) , osteoporose (=0), câncer (n=0), Disfunção hepática (n=3), alopecia (n=2), cistite hemorrágica (n=1) , amenorreia (n=0) , catarata (n=3), hipertensão(n=2), eventos cardiovasculares (n=2) , embolismo pulmonar ou trombose venosa profunda (n=4). Ciclo IV: leucopenia (n=20), infecções (n=20), diagnóstico de diabetes ou piora (n=8), disfunção hepática (n=2), osteoporose (n=2), câncer (n=1), cistite hemorrágica (n=2), amenorreia (n=1), eventos cardiovasculares (n=3) e embolismo pulmonar ou trombose venosa profunda (n=2)
Haubitz et al (1998)	Ciclo oral: Ocasionalmente, ocorreram náuseas , parcialmente acompanhadas de vômitos, em 5 pacientes. Ciclo IV: Onze pacientes desenvolveram náuseas (na maioria, após pelo menos 6 meses), e isso ocorreu principalmente no dia seguinte à administração de ciclofosfamida.

Legenda: os eventos adversos destacados em azul se referem aos eventos adversos com menores taxas no grupo de participantes que utilizaram ciclofosfamida oral nos estudos incluídos neste PTC

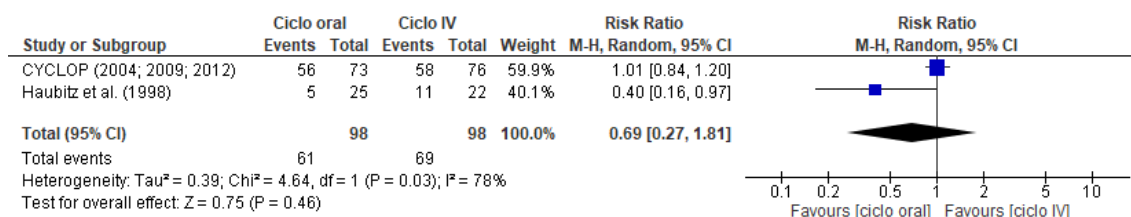


Figura 4: Forest plot para eventos adversos.

Mortalidade

Quatro ECRs (16–18,20) avaliaram a mortalidade em pacientes com VAA do tipo GPA e MPA. Pode haver pequena ou nenhuma diferença entre usar a ciclofosfamida oral quando comparada a ciclofosfamida IV para reduzir mortalidade (RR 1,16; IC 95% 0,64 a 2,09; baixa certeza da evidência, Figura 5)

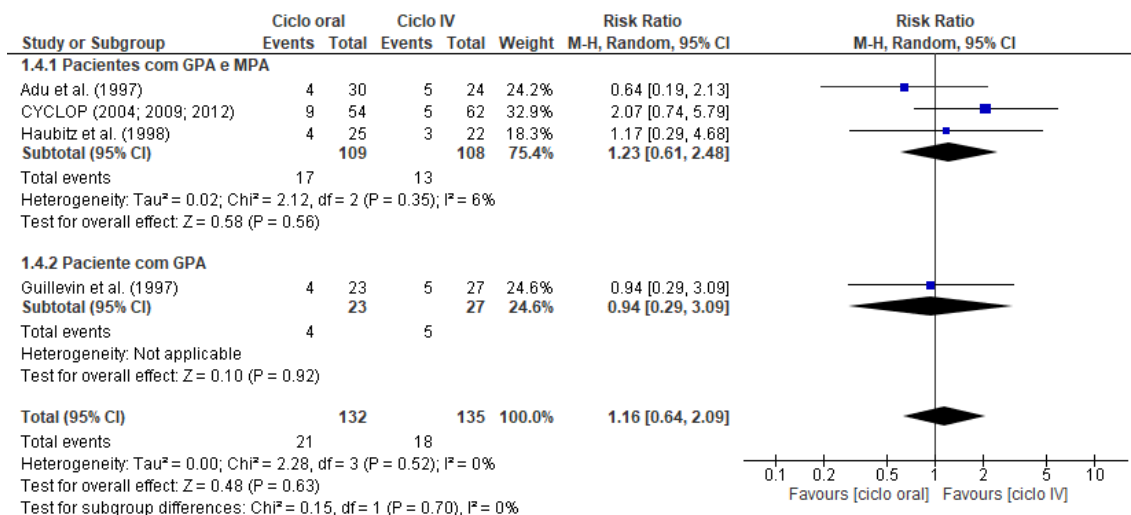


Figura 5: Forest plot para mortalidade.

7. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Em pacientes jovens e adultos com VAA dos tipos GPA e MPA, o tratamento para indução de remissão com ciclofosfamida oral (dosagem de 2mg/kg/dia, com duração máxima de uso até 1 ano) parece diminuir as taxas de recaídas (baixa certeza da evidência). No entanto, o tratamento com ciclofosfamida oral parece não ter diferença estatisticamente significativa para remissão completa (baixa certeza da evidência), remissão parcial (muito baixa certeza da evidência), mortalidade (muito baixa certeza da evidência) e para eventos adversos (muito baixa certeza da evidência).

Considerando a via de administração, a terapia medicamentosa com ciclofosfamida oral poderia ser uma característica que facilitaria o acesso e administração mais rápido dos pacientes elegíveis.

8. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência foi avaliada pela abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (21) para os desfechos de evento adversos, mortalidade, recaída, remissão completa e remissão parcial. Em geral, a certeza da evidência variou de muito baixa a baixa. Isto foi devido às limitações metodológica, a imprecisão dos



resultados (pequeno número de participantes e eventos e IC amplo) e heterogeneidade substancial não explicada. Os detalhes do julgamento se encontram na Tabela 6.

Relatório preliminar

Tabela 6: Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE: **comparação: ciclofosfamida oral vs. ciclofosfamida IV**

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com ciclo IV	Com ciclo oral		Risco com ciclo IV	Diferença de risco com ciclo oral
Eventos adversos											
196 (2 ECRs)	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^d	não detectado	⊕○○○ Muito baixa	69/98 (70,4%)	61/98 (62,2%)	RR 0,69 (0,27 a 1,81)	70 por 100	22 menos por 100 (de 51 menos para 57 mais)
Mortalidade											
267 (4 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	não detectado	⊕⊕○○ Baixa	18/135 (13,3%)	21/132 (15,9%)	RR 1.16 (0,64 a 2,09)	13 por 100	2 mais por 100 (de 5 menos para 15 mais)
Recaída											
293 (4 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	não detectado	⊕⊕○○ Baixa	54/147 (36,7%)	29/146 (19,9%)	RR 0.56 (0.37 a 0.83)	37 por 100	16 menos por 100 (de 23 menos para 6 menos)
Remissão completa											
267 (4 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	não detectado	⊕⊕○○ Baixa	103/135 (76.3%)	94/132 (71.2%)	RR 0.95 (0.78 a 1.15)	76 por 100	4 menos por 100 (de 17 menos para 1 mais)
Remissão parcial											
104 (2 ECR)	grave ^c	grave ^b	não grave	muito grave ^f	não detectado	⊕○○○ Muito baixa	18/51 (75.0%)	20/53 (37.7%)	RR 0.63 (0.09 a 4.36)	35 por 100	13 menos por 100 (de 32 menos para 100 mais)

Legenda: ^a diminuído um nível por limitação metodológica devido as incertezas em relação à randomização, sigilo de alocação e cegamento.

^b diminuído um nível devido heterogeneidade substancial não explicada

^c diminuído um nível devido a poucos eventos e tamanho amostral pequeno

^d diminuído um nível devido ao IC cruzar a linha de nulidade indicando tanto benefício quando prejuízo, pequeno tamanho amostral e número de eventos.

^e diminuído um nível por limitação metodológica devido as incertezas em relação à randomização e sigilo de alocação

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Relatório preliminar

9. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

9.1 Avaliação econômica

A escolha pela análise de custo-minimização fundamenta-se no fato de que as formulações orais e IV de ciclofosfamida utilizam o mesmo princípio ativo e não apresentam evidência de superioridade clínica em termos de indução de remissão na vasculite associada ao ANCA (VAA). Nos ensaios clínicos disponíveis, as taxas de remissão completa são semelhantes entre as duas vias de administração, e os dados sobre desfechos críticos, como mortalidade, eventos adversos graves e adesão ao tratamento, permanecem incertos.

Alguns estudos sugerem menor taxa de recidiva com a via oral, mas essa evidência é de baixa certeza e não sustenta a conclusão de que a formulação oral seja clinicamente superior. Em contrapartida, o uso prolongado da ciclofosfamida oral aumenta a exposição cumulativa ao fármaco e está associado a maior risco de infecções graves, neoplasias e síndromes mielodisplásicas ao longo do tempo. Na prática, portanto, o que acaba pesando na decisão não é uma diferença clara de eficácia, e sim o risco de toxicidade tardia.

Atualmente, a maioria dos serviços adota a formulação IV como padrão, por permitir um regime em pulsos com menor exposição cumulativa e um balanço mais favorável entre benefício e risco. A ciclofosfamida oral tende a ser utilizada apenas em situações pontuais, como períodos de indisponibilidade temporária da formulação IV ou outros cenários excepcionais, a critério do especialista ou preferência do paciente. Em outras palavras, a decisão clínica já está, na prática, orientada para a via IV; a avaliação econômica entre as duas estratégias assume, assim, um caráter pragmático, servindo principalmente para estimar o custo de uma conduta que já é preferida do ponto de vista assistencial, e não para definir essa conduta com base apenas no custo.

Diante desse contexto, eficácia semelhante na indução de remissão, ausência de vantagem consistente em desfechos críticos e preferência consolidada pela via IV devido ao perfil de segurança, considera-se apropriada a utilização de uma análise de custo-minimização para comparar os custos associados às estratégias de uso de ciclofosfamida oral e IV.

Os esquemas posológicos considerados foram:

- Ciclofosfamida IV: 15 mg/kg a cada duas semanas no primeiro mês (três doses), seguido de administração a cada três semanas por até 3 a 6 meses ou até remissão, com ajustes conforme contagem de linfócitos (alvo: ~ 1.000 células/mm³).
- Ciclofosfamida oral: 3 mg/kg/dia (~ 210 mg/dia para paciente de 70 kg), em dose diária contínua, por até 6 meses.

Os custos correspondentes a cada esquema, conforme descrito, são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Custos das medicações

Custo	Ciclo IV – PMVG 18%	Ciclo oral -PMVG 18%
Custo de medicamento	Ciclo iv 1000 mg po sol. inj. iv cx 1 fa vd trans x 75 ml (rest hosp): R\$ 58,36	Comprimido: R\$ 1,16 Apresentação: caixa com 50 comprimidos: R\$ 58,15

	Ciclo iv 200 mg po sol inj iv cx 1 fa vd trans x 20 ml (rest hosp) – R\$ 15,71 custo com a aplicação: administração de medicamentos na atenção especializada R\$ 1,76^A	
Custo do tratamento	<u>Regime curto (3 meses – 5 doses – 5.250mg)^D</u> 15kg/mg = 1050mg (3 doses – 1º mês) 1 dose – 2º e 3º mês 5 frascos de 1000mg IV – R\$ 291,80 2 frascos de 200mg IV – R\$ 31,42 Custo de 3 administrações: R\$ 5,28 Total: R\$328,50 <u>Regime completo (6 meses - 8 doses – 8.400mg)^D</u> 8 frascos de 1000mg IV – R\$ 466,88 2 frascos de 200mg IV – R\$ 31,42 Custo de 6 administrações: R\$ 10,56 Total: R\$508,86 Custo anual por indivíduo (regime curto): Total: R\$328,50 Custo anual por indivíduo (regime completo): Total: R\$508,86	Custo do tratamento diário e mensal Diário: R\$ 5,80 ^c Mensal: R\$ 174,00 ^c Anual por indivíduo. R\$ 1.044,00^c

^A: Valor de reembolso SIGTAP multiplicado pelo fator de correção 2,8; ^c: considerando um indivíduo de 70 kg e dose de limite superior de 3 mg/kg/dia, totalizando dose diária de 210 mg. Tratamento diário se considerará 5 comprimidos. Máximo de tratamento: 6 meses. ^D: Esquema Ciclo IV 15 mg/kg, IV, administrada três vezes no primeiro mês (com intervalo de duas semanas), e depois a cada três semanas, por até 3 a 6 meses ou até remissão, com ajustes conforme a contagem de linfócitos (mantida em torno de 1.000 células/mm³).

A análise de custo-minimização demonstra que o uso da ciclofosfamida IV, no regime padrão de indução da remissão da VAA, resulta em um custo anual por paciente de R\$ 328,50 no regime curto e R\$ 508,86 no regime completo, enquanto a formulação oral apresenta um custo de R\$ 1.044,00. O custo anual por paciente é menor com a ciclofosfamida IV do que com a formulação oral (redução de aproximadamente 51–69%, assumindo equivalência clínica). Assim, a introdução da formulação oral no SUS, para os pacientes elegíveis, tende a aumentar os gastos proporcionais ao número de pacientes que migrarem para essa via.

9.2 Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi conduzida visando avaliar o impacto de uma possível incorporação da ciclofosfamida oral para o tratamento de indução em pacientes com VAA Sistema Único de Saúde (SUS). Para esta análise, foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) (22).

9.2.1 Métodos.

População

Para a presente análise, considerou-se a população elegível para o tratamento de indução de pacientes com VAA. A avaliação de impacto orçamentário foi realizada com base na população brasileira adulta (≥ 18 anos), utilizando projeções populacionais para os próximos cinco anos, conforme estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A estimativa do público-alvo potencial foi calculada a partir da prevalência de 0,0009% para VAA, conforme dados de um estudo conduzido na população da América do Sul (23), aplicada à população projetada.

Ressalta-se que a análise apresenta limitações decorrentes da escassez de dados epidemiológicos nacionais sobre a prevalência da doença.

A projeção da população elegível ao longo do horizonte de cinco anos está apresentada na Tabela 9.

Tabela 8. População elegível para a AIO

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
População maior de 18 anos	168.071.704	169.485.837	170.824.689	172.138.164	173.427.443	IBGE
Prevalência de VAA (0,0009%)	1.499	1.513	1.525	1.537	1.549	Demanda epidemiológica (23)
População final	1.499	1.513	1.525	1.537	1.549	-

Market share

Para a análise de impacto orçamentário, a distribuição de *market share* entre as opções terapêuticas foi estimada com base na opinião de especialista com ampla experiência no manejo de pacientes com VAA.

Segundo esse especialista, a formulação oral de ciclofosfamida deixou de ser utilizada de forma rotineira em razão de seu perfil de segurança desfavorável no longo prazo. Atualmente, seu uso se restringe a situações excepcionais, como períodos de indisponibilidade temporária da formulação IV ou outros contextos específicos, a critério do especialista e/ou de acordo com a preferência do paciente. Na prática clínica vigente, a grande maioria dos pacientes é tratada com a formulação IV, que se mantém como o padrão consolidado de cuidado. Diante desse cenário, adotou-se, no caso base da análise, uma participação inicial de 2% para a ciclofosfamida oral, mantida constante ao longo do horizonte de cinco anos.

Para a análise de sensibilidade, foi modelado um cenário alternativo com maior participação da formulação oral, alcançando até 5%, de forma a contemplar possíveis variações

de disponibilidade ou questões logísticas, ainda que tal expansão não seja esperada na prática atual.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS(22)

Custos

Foram utilizados apenas os custos com a medicação e o valor da aplicação para um regime de 6 meses.

Foi considerado o valor de reembolso SIGTAP multiplicado pelo fator de correção 2,8.

9.3 Resultados

As análises de impacto orçamentário, apresentadas nas Tabelas 10 e 11, foram conduzidas para um horizonte temporal de cinco anos, comparando o cenário de referência, no qual apenas a ciclofosfamida IV é utilizada para indução de remissão, com um cenário alternativo que contempla a incorporação da ciclofosfamida oral.

No cenário base, adotou-se um *market share* fixo de 2% para a formulação oral ao longo do período. Nessa configuração, o impacto orçamentário incremental acumulado foi estimado em R\$ 82.256,70, com variação anual modesta, entre R\$ 16.189,54 e R\$ 16.705,43, refletindo a substituição parcial da formulação IV pela oral.

Para fins de análise de sensibilidade, modelou-se um cenário alternativo com uma penetração de mercado mais agressiva, fixada em 5%. Nesse caso, o impacto incremental acumulado ao longo dos cinco anos foi de R\$ 205.641,74, com valores anuais variando entre R\$ 40.473,85 e R\$ 41.763,58.

Tabela 9. Impacto orçamentário considerando uma distribuição de 2%

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário referência	R\$ 769.724,71	R\$ 776.201,07	R\$ 782.332,66	R\$ 788.348,04	R\$ 794.252,60
Cenário alternativo	R\$ 785.914,25	R\$ 792.526,82	R\$ 798.787,38	R\$ 804.929,28	R\$ 810.958,03
Impacto orçamentário	R\$ 16.189,54	R\$ 16.325,76	R\$ 16.454,72	R\$ 16.581,24	R\$ 16.705,43
Total em cinco anos (2026-2030)				R\$	82.256,70

Tabela 10. Impacto orçamentário considerando uma distribuição de 5%

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
---------------	-------	-------	-------	-------	-------

Cenário referência	R\$ 769.724,71	R\$ 776.201,07	R\$ 782.332,66	R\$ 788.348,04	R\$ 794.252,60
Cenário alternativo	R\$ 810.198,56	R\$ 817.015,46	R\$ 823.469,47	R\$ 829.801,14	R\$ 836.016,18
Impacto orçamentário	R\$ 40.473,85	R\$ 40.814,39	R\$ 41.136,81	R\$ 41.453,11	R\$ 41.763,58
Total em cinco anos (2026-2030)				R\$	205.641,74

Análise de sensibilidade

Com o objetivo de explorar a incerteza associada ao custo da ciclofosfamida oral no modelo de impacto orçamentário, realizou-se uma análise de sensibilidade determinística univariada, conforme a diretriz metodológica da CONITEC.

Foi realizada uma variação de $\pm 15\%$ sobre o valor-base do custo anual das terapias orais e endovenosas, estabelecendo um intervalo entre R\$ 887,40 e R\$ 1.200,60 para a terapia oral e entre R\$ 432,53 e R\$ 585,19 para a terapia endovenosa.

No cenário em que 2% dos pacientes elegíveis utilizam a forma oral da ciclofosfamida, o impacto orçamentário acumulado ao longo de cinco anos variou entre:

- Custo mínimo (R\$ 887,40/R\$ 432,53) das terapias: acréscimo de R\$ 69.918,35
- Custo máximo (R\$ 1.200,60/R\$ 585,19): acréscimo de R\$ 94.595,05

Considerando uma taxa de adoção de 5%, os resultados foram:

- Custo mínimo (R\$ 887,40/R\$ 432,53) das terapias: acréscimo de R\$ 174.795,86
- Custo máximo (R\$ 1.200,60/R\$ 585,19): acréscimo de R\$ 236.487,62

Esses achados demonstram que o modelo é sensível ao custo da forma oral do medicamento, com variações que resultam em diferentes magnitudes de impacto orçamentário.

10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas por “cyclophosphamide” AND “oral” nas agências internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canada's drug and Health Technology Agency* (CADTH) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC). Detalhes adicionais a respeito das recomendações de agências internacionais de ATS se encontram na Tabela 8.

Tabela 11: Resumo das recomendações de agências internacionais de ATS que informam a respeito do uso da ciclofosfamida oral.

Agência	Quantidade de registros identificados	Data da recomendação	Recomendação/Parecer
---------	---------------------------------------	----------------------	----------------------

NICE (24)	Dois, sendo que 1 se refere a comparação de interesse deste PTC	Março de 2014	Recomenda o uso da ciclofosfamida oral, com ressalvas. A saber, comenta que: “O comitê concluiu que o tratamento de indução de remissão com ciclofosfamida oral é bem-vindo quando os pacientes não apresentam contraindicação. Ainda, reconheceu que o risco de toxicidade a longo prazo (por exemplo, malignidades uroepiteliais) aumenta com a dose cumulativa de ciclofosfamida. Os especialistas da recomendação do NICE relataram que 1 ciclo de ciclofosfamida oral resultaria numa dose cumulativa de até 30 g, enquanto a ciclofosfamida IV a dose cumulativa seria geralmente de 10 a 15g.”
CADTH	-	-	Sem parecer
SMC (25)	1	Setembro de 2013	Traz uma nota a respeito do uso da ciclofosfamida oral, não sendo inferior ao uso do Rituximabe. Embora não apresente uma recomendação formal, fomenta seu uso. A saber, comenta que: “Um curso de rituximabe (uma infusão intravenosa semanalmente durante quatro semanas) não foi inferior a três a seis meses de ciclofosfamida oral para a proporção de pacientes que atingiram a remissão em seis meses”.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de indução de remissão em pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA). A busca foi realizada em 25 de julho de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: M31.3 - Granulomatose de Wegener e M31.7 - Poliangeíte microscópica (27)
- (2) Clinicaltrials.gov: *ANCA-associated Vasculitis | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020* (28)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (ANCA associated vasculitis) Status (Phase 2 Clinical or Phase 3 Clinical or Pre-registration or Registered or Launched))* (29)

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 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 (30, 31, 32). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e na CDA (*Canada's Drug Agency*) (33,34)

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (Rituximabe).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se cinco tecnologias para compor o esquema terapêutico do tratamento de indução de remissão em pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA) (Tabela 12).

Tabela 12. Medicamentos potenciais para o tratamento de indução de remissão em pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA).

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Avacopana (Tavneos®)	Inibidor do receptor C5a do complemento	VO	Fase 4 ^a (9)	Anvisa (2024) EMA (2022) FDA (2021)	NICE: favorável em 2022 CDA: desfavorável em 2023
Rapcabtagene Autoleucel	Terapia avançada	IV	Fase 2 ^a (10)	-	-
KYV-101	Terapia avançada	IV	Fase 1 e 2 ^b (11)	-	-
Vilobelimab	Inibidor do receptor C5a do complemento	IV	Fase 2 ^c (12)	-	-
Obinutuzumabe (Gazyvaro®)	Anticorpo monoclonal	IV	Fase 2 ^b (13)	-	-

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

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - *National Institute for health and care excellence*; CDA - *Canada's Drug Agency*.

^a Recrutando

^b Não recrutando ainda

^c Completo

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas.

Avacopana é uma molécula pequena sendo avaliada em ensaio clínico de fase 4 com pacientes com vasculite associada a ANCA. Trata-se de um estudo longo com previsão de finalização em 2036 (35). Possui registro para tratamento de granulomatose com poliangite (GPA ou granulomatose de Wegener) e poliangite microscópica (PAM) na Anvisa desde 2024, na EMA desde 2022 e no FDA desde 2021. O medicamento está recomendado no NICE desde 2022 associado a ciclofosfamida ou rituximabe e no CDA há uma recomendação desfavorável desde 2023, com a justificativa de que não há clareza sobre os benefícios clínicos que o Avacopana oferece em relação a outros tratamentos usados para vasculite associada a ANCA. Na Tabela 12 é apresentado o custo anual de tratamento de um adulto baseado em sua posologia e preço CMED PMVG 18%.

Rapcabtagene Autoleucel é uma terapia avançada sendo avaliada em pacientes com vasculite associada a ANCA grave do tipo granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica, em ensaio clínico randomizado de fase 2 com previsão de finalização em 2030 (36). A tecnologia ainda não possui registro sanitário ou avaliação de tecnologia em saúde.

A tecnologia KYV-101 (anti-CD19 CAR-T) é uma terapia avançada sendo avaliada em pacientes com vasculite associada a ANCA refratária a tratamentos prévios, em ensaio clínico de fase 1 e 2, com previsão de finalização em 2027. A tecnologia ainda não possui registro sanitário ou avaliação de tecnologia em saúde (37).

Vilobelimab é um anticorpo monoclonal humanizado avaliado em pacientes com vasculite associada a ANCA do tipo granulomatose com poliangite ou poliangite microscópica. O estudo de fase 2 finalizou em 2021, mas não foram identificados registros nas agências sanitárias ou recomendação de ATS (38).

Obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado sendo avaliado para a população de vasculite associada a ANCA do tipo granulomatose com poliangite. O estudo de fase 2 tem previsão de finalização em 2028 (39). O medicamento possui registro na Anvisa, EMA e FDA para outras indicações.

Foi calculado o custo anual para um paciente adulto com o preço CMED PMVG 18% (publicação 07/08/2025) para o medicamento Avacopana (Tavneos®). O medicamento possui registro na Anvisa, e deve ser administrado por via oral, a dose recomendada é de três cápsulas de 10 mg de manhã e três cápsulas de 10 mg à noite (40). Os cálculos foram realizados de acordo com essa posologia (Tabela 13).

Tabela 13. Custo anual do medicamento no horizonte tecnológico com registro na Anvisa para a condição do tratamento de indução de remissão em pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA).

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço PMVG 18% publicada 07/08/2025	Custo Anual
Avacopana (Tavneos®)	VO Caixa com 10 mg – 180 comprimidos	a dose recomendada é de três cápsulas de 10 mg de manhã e três cápsulas de 10 mg à noite Necessário 2.190 comprimidos ao ano Necessário 12 caixas ao ano	R\$ 29.811,27	R\$ 357.735,24

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências disponíveis sugerem que a ciclofosfamida oral e a IV apresentam eficácia semelhante na indução de remissão em pacientes com VAA, especialmente no curto prazo. Não foram identificadas diferenças clinicamente relevantes quanto à taxa de remissão completa. Há incertezas importantes em relação a outros desfechos críticos, como mortalidade, eventos adversos graves, remissão parcial e adesão ao tratamento, em função da baixa ou muito baixa certeza das evidências disponíveis.

Embora alguns estudos indiquem uma possível redução na taxa de recaídas com a formulação oral, essa evidência apresenta baixa certeza e não configura, isoladamente, um benefício clínico conclusivo. Na prática atual, a formulação oral tem sido utilizada de forma restrita, geralmente em situações excepcionais, como a indisponibilidade da IV ou a necessidade de administração enteral. A formulação IV permanece como a principal via de administração observada na maioria dos contextos clínicos.

Dado o cenário de eficácia semelhante, optou-se por uma análise de custo-minimização. Considerando os esquemas terapêuticos em uso, o custo anual estimado por paciente é de R\$ 328,50 para a ciclofosfamida IV regime curto e R\$ 508,86 para a ciclofosfamida IV regime completo, e de R\$ 1.044,00 para a formulação oral. Isso representa uma diferença de R\$ 715,50 no regime curto e R\$ 535,14 no regime completo por paciente, equivalente a uma redução aproximada de 68,53% e 51,26% no custo do tratamento no regime curto e no regime completo, respectivamente, considerando equivalência clínica entre as alternativas.

As análises de impacto orçamentário foram conduzidas com horizonte temporal de cinco anos, comparando o cenário de referência (uso exclusivo da formulação IV) a cenários alternativos com incorporação parcial da formulação oral. No cenário base, com market share fixo de 2%, o impacto incremental acumulado foi de R\$ 82.256,70, com variações anuais discretas. Em cenário de sensibilidade, com *market share* de 5%, o impacto acumulado foi de R\$ 205.641,74 ao longo dos cinco anos.

Esses resultados indicam que a eventual substituição parcial da ciclofosfamida IV pela oral, nas proporções modeladas, resultaria em impacto orçamentário incremental modesto. A decisão sobre a incorporação ou restrição de uso da formulação oral deve considerar não apenas os custos, mas também o perfil de uso clínico, a segurança a longo prazo e o contexto operacional do sistema de saúde.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 54/2025 esteve aberta durante o período de 6 a 16 de junho de 2025 e recebeu uma inscrição. 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 para identificar um representante para participar da ação.

Na ocasião, a representante convidada informou que mora em São José (SC) e que foi diagnosticada, em 2019, com Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA), um tipo de vasculite ANCA, sendo essa uma doença autoimune, rara e sem cura. Desde o diagnóstico, passou por diversos tratamentos, utilizando diferentes medicamentos, como corticoides (deflazacorte e prednisona), pregabalina, sulfametoxazol com trimetoprima (Bactrim®), azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetila, mepolizumabe e rituximabe, até iniciar o uso da ciclofosfamida oral.

Sobre o rituximabe, em especial, informou que fez 10 infusões do medicamento, apresentando bons resultados clínicos, mas precisou interromper o tratamento após duas reações alérgicas graves, incluindo choque anafilático. Posteriormente, foi indicada a ciclofosfamida, inicialmente na via intravenosa. Ao pesquisar sobre o medicamento, descobriu que também existe a apresentação oral, com eficácia semelhante, e considerou que essa forma de administração seria adequada no seu caso, já que não estava na fase aguda da doença. Assim, iniciou o uso da ciclofosfamida oral em março de 2024, associada a corticoides e sulfametoxazol com trimetoprima (Bactrim®), relatando boa resposta ao tratamento. A médica que acompanha seu caso sugeriu realizar o tratamento por seis meses. Como obteve bons resultados, segue fazendo uso da apresentação oral. Na ocasião, comparou a facilidade do uso da ciclofosfamida oral a outros medicamentos de rotina, destacando a praticidade na administração.

A representante também explicou que a escolha pela forma oral esteve relacionada principalmente ao impacto da doença em sua qualidade de vida. Destacou que o uso do medicamento por via intravenosa exige deslocamento até o hospital, atendimento por equipe especializada e pode estar associada a mais eventos adversos, como queda de cabelo. Em grupos de pacientes dos quais participa, muitos relataram dificuldades com a forma intravenosa. No seu caso, embora apresente alguns eventos adversos com o uso da apresentação oral, como enjoo, considera-os mais leves.

Ela também ressaltou que a possibilidade de tratamento oral trouxe motivação e esperança. Mencionou que tem um filho pequeno e que as mudanças físicas relacionadas à doença são difíceis para a família, o que influencia sua autoestima e convivência social. Destacou que, em alguns momentos, evita sair de casa por causa da aparência. Desta forma, a ciclofosfamida oral tem sido uma boa alternativa, e acredita que essa opção deveria ser mais divulgada pelos profissionais de saúde. Ressaltou que não se trata de substituir a forma intravenosa, que continua sendo importante para casos mais graves, mas de oferecer mais uma alternativa terapêutica aos pacientes.

Por fim, a representante foi questionada sobre como acessa a ciclofosfamida oral, tendo ela informado que obtém por meio da farmácia especializada.

O vídeo da 148ª Reunião Ordinária com o relato do representante pode ser acessado [aqui](#).

14. DISCUSSÃO INICIAL

Durante a deliberação inicial o especialista ressaltou que a ciclofosfamida oral teria indicação específica para pacientes que não pudessem utilizar ciclofosfamida endovenosa. O membro do CONASS entende que a incorporação da ciclofosfamida oral seria uma alternativa adicional sem impactos econômicos ao sistema, sendo favorável à incorporação. A diretora da SCTIE acompanhou o entendimento do CONASS. Os outros membros presentes acompanharam o voto favorável do CONASS e da SCTIE.

Relatório preliminar

15. RECOMENDAÇÃO INICIAL

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 148ª Reunião da Conitec, realizada no dia 12 de fevereiro de 2026, decidiram por unanimidade recomendar favoravelmente a incorporação da ciclofosfamida administrada por via oral para pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA) do tipo granulomatose com poliangite (GPA) ou poliangite microscópica (MPA) submetidos à terapia de indução de remissão. Para esta decisão os membros consideraram a necessidade não atendida de pacientes que tenham contraindicação ao uso da via endovenosa.

Relatório preliminar

16. REFERÊNCIAS

1. Souza AWS de, Calich AL, Mariz H de A, Ochtrop MLG, Bacchiega ABS, Ferreira GA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 12];57:484–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255502117300433>
2. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* [Internet]. 2020 May 1;59(Supplement_3):iii42–50. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa089>
3. Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, Faurschou M, Flossmann O, Hauser T, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2023 Jul 1;38(7):1655–65. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac320>
4. Vega LE, Espinoza LR. Predictors of Poor Outcome in ANCA-Associated Vasculitis (AAV). *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Dec 3;18(12):70.
5. Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Warrington KJ, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology* [Internet]. 2023 May 1;62(5):1787–803. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac623>
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Jan 1;65(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.37715>
7. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2024 Jan 1;83(1):30. Available from: <http://ard.bmj.com/content/83/1/30.abstract>
8. Chung SA, Gorelik M, Langford CA, Maz M, Abril A, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2021 Aug 1;73(8):1384–93. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.41776>
9. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 Sep 1;75(9):1583. Available from: <http://ard.bmj.com/content/75/9/1583.abstract>
10. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020;6(1):71. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>
11. Terrier B, Darbon R, Durel CA, Hachulla E, Karras A, Maillard H, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Dec 29;15(S2):351.
12. Merkel PA, Matteson EL, Curtis MR. Uptodate. 2017. Overview of the management of vasculitis in adults.
13. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=106830168> [Internet]. ANVISA - Bulário.

14. Ministério da Saúde - Banco de Preços em Saúde. Acesso em 13 de Fevereiro de 2024. <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>.
15. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM: An International Journal of Medicine* [Internet]. 1997 Jun 1;90(6):401–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/qjmed/90.6.401>
16. Rihová Z, Jancová E, Merta M, Zabka J, Rysavá R, Bartůnková J, et al. Daily oral versus pulse intravenous cyclophosphamide in the therapy of ANCA-associated vasculitis--preliminary single center experience. *Prague Med Rep*. 2004;105(1):64–8.
17. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody—Associated Vasculitis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009 May 19;150(10):670–80. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004>
18. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Jun 1;71(6):955. Available from: <http://ard.bmj.com/content/71/6/955.abstract>
19. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1997 Dec 1;40(12):2187–98. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.1780401213>
20. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: A prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1998 Oct 1;41(10):1835–44. Available from: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199810\)41:10<1835::AID-ART16>3.0.CO](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199810)41:10<1835::AID-ART16>3.0.CO)
21. Schünemann H BJGGOA editors. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. . GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. .
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em Saúde D de G e I de T e I em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia 1 ed, 1 reimpr – Brasília: Ministério da Saúde. 2012;
23. Pierini FS, Scolnik M, Scaglioni V, Mollerach F, Soriano ER. Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in health management organization in Argentina: a 15-year study. *Clin Rheumatol*. 2019;38:1935–40.
24. NICE. Disponível em: Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.
25. Healthcare Improvement Scotland. Available on: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-mabthera-fullsubmission-89413/>. Medicines Advice.
26. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
27. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>

28. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em julho de 2025. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=ANCA-associated%20Vasculitis&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:3%20%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int
29. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
30. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
31. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
32. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
33. Página Inicial do NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
34. Página Inicial da CDA - Canada’s Drug Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
35. Clinicaltrials.gov. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06072482>.
36. Clinicaltrials.gov. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06868290>.
37. Clinicaltrials.gov. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06590545>.
38. Clinicaltrials.gov. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03895801>.
39. Clinicaltrials.gov. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06940661>.
40. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos. Brasília (DF): ANVISA. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=TAVNEOS>.

APÊNDICE 1 - MÉTODOS DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Critérios de elegibilidade

População

A população preconizada neste PTC é composta por pacientes com VAA, especificamente o tipo granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida anteriormente como doença de Wegener), poliangiite microscópica (MPA), e vasculite renal limitada que necessitam de tratamento de indução.

Foram excluídos para elaboração deste PTC pacientes adultos com diagnóstico de granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPA, previamente síndrome de Churg-Strauss) devido a fisiopatologia e o tratamento serem divergentes dos citados previamente.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a ciclofosfamida oral.

Comparadores

ciclofosfamida IV

Desfechos/*Outcomes*

Foram priorizados desfechos relativos à eficácia clínica e segurança.:

Primários (críticos) Desfecho primário: taxa de recaída, remissão completa e parcial, mortalidade e eventos adversos

Desfecho secundário (importantes): taxa de adesão

Tipo de estudo/*Study design*

Foram considerados para inclusão neste PTC revisões sistemáticas atualizadas, com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECR). Não foi feita restrição de data de publicação e idioma.

Relatório preliminar

Buscas por evidências

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier e CENTRAL via Cochrane Library, no dia 22 de janeiro de 2024. Além disso, foram checadas as listas de referências dos Guidelines e Diretrizes de Vasculite ANCA-associada para verificar algum potencial estudo ou registro não identificado nas buscas mencionadas acima. Na tabela 9 se encontra a estratégia de busca efetuada em cada base.

Tabela 14: Estratégias de busca utilizadas para elaboração deste PTC.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
CENTRAL	#1 [mh "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"] OR Pauci NEAR/1 Vasculiti* OR "ANCA Associated" OR "Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis" #2 [mh Cyclophosphamide] OR cyclophosphamide OR Sendoxan OR "Cyclophosphamide Anhydrous" OR "Cyclophosphamide, (R)-Isomer" OR "Cyclophosphamide, (S)-Isomer" OR Cytophosphane OR "Cyclophosphamide Monohydrate" OR Cytophosphan OR Cytoxan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR cyclophosphane #3 [mh "Drug Administration Routes"] OR [mh "Administration, Oral"] OR Drug Administration Route OR Oral Administration* OR orally OR sublingual* OR buccal* OR dosage #4 #1 AND #2 AND #3	88
MEDLINE via Pubmed	#1 "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"[Mesh] OR Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis[tiab] OR Pauci-Immune Vasculiti*[tiab] OR ANCA Associated Vasculiti*[tiab] #2 "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Sendoxan[tiab] OR Cyclophosphamide[tiab] OR Cytophosphane[tiab] OR Cytophosphan[tiab] OR Cytoxan[tiab] OR Endoxan[tiab] OR Neosar[tiab] OR Procytox[tiab] OR cyclophosphane[tiab] #3 "Drug Administration Routes"[Mesh] OR Drug Administration Route[tiab] OR "Administration, Oral"[Mesh] OR Oral Administration*[tiab] OR orally[tiab] OR sublingual*[tiab] OR buccal*[tiab] OR dosage[tiab] #4 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) #5 ("Systematic Review"[Publication Type:NoExp] OR "Systematic Reviews as Topic"[mesh:noexp] OR ("comprehensive"[TIAB] OR "integrated"[TIAB] OR "integrative"[TIAB] OR "mapping"[TIAB] OR "methodology"[TIAB] OR "narrative"[TIAB] OR "scoping"[TIAB] OR	150

	"systematic"[TIAB]) AND ("search"[TIAB] OR "searched"[TIAB] OR "searches"[TIAB] OR "studies"[TIAB]) AND ("cinahl"[TIAB] OR "cochrane"[TIAB] OR "embase"[TIAB] OR "psycinfo"[TIAB] OR "pubmed"[TIAB] OR "medline"[TIAB] OR "scopus"[TIAB] OR "web science"[TIAB] OR "bibliographic review"[TIAB:~1] OR "bibliographic reviews"[TIAB:~1] OR "literature review"[TIAB:~1] OR "literature reviews"[TIAB:~1] OR "literature search"[TIAB:~1] OR "literature searches"[TIAB:~1] OR "narrative review"[TIAB:~1] OR "narrative reviews"[TIAB:~1] OR "qualitative review"[TIAB:~1] OR "qualitative reviews"[TIAB:~1] OR "quantitative review"[TIAB] OR "quantitative reviews"[TIAB])) OR "comprehensive review"[TIAB] OR "comprehensive reviews"[TIAB] OR "comprehensive search"[TIAB] OR "comprehensive searches"[TIAB] OR "critical review"[TIAB] OR "critical reviews" [TIAB] OR (("electronic database"[TIAB:~1] OR "electronic databases"[TIAB:~1] OR "databases searched"[TIAB:~3]) AND (eligibility[tiab] OR excluded[tiab] OR exclusion[tiab] OR included[tiab] OR inclusion[tiab])) OR "evidence assessment"[TIAB] OR "evidence review"[TIAB] OR "exploratory review"[TIAB] OR "framework synthesis"[TIAB] OR "Integrated review"[TIAB] OR "integrated reviews"[TIAB] OR "integrative review"[TIAB:~1] OR "integrative reviews"[TIAB:~1] OR "mapping review"[TIAB:~1] OR "meta-review"[TIAB:~1] OR "meta-synthesis"[TIAB:~1] OR "methodology review"[TIAB:~1] OR ("mixed methods"[TIAB:~0] AND "methods review"[TIAB:~1]) OR ("mixed methods"[TIAB:~0] AND "methods synthesis"[TIAB:~1]) OR "overview reviews"[TIAB:~4] OR ("PRISMA"[TIAB] AND "preferred"[TIAB]) OR "PRISMA-P"[TIAB:~0] OR "prognostic review"[TIAB:~1] OR "psychometric review"[TIAB:~1] OR ("rapid evidence"[TIAB:~0] AND "evidence assessment"[TIAB:~0]) OR "rapid realist"[TIAB:~0] OR "rapid review"[TIAB:~1] OR "rapid reviews"[TIAB:~1] OR "realist review"[TIAB:~1] OR "review of reviews"[TIAB:~1] OR "scoping review"[TIAB:~1] OR "scoping reviews"[TIAB:~1] OR "scoping study"[TIAB:~1] OR ("state art "[TIAB:~2] AND "art review"[TIAB:~1]) OR "systematic evidence map"[TIAB] OR "systematic mapping"[TIAB:~1] OR "systematic literature"[TIAB:~1] OR "systematic Medline"[TIAB:~2] OR "systematic PubMed"[TIAB:~2] OR "systematic review"[TIAB:~1] OR "systematic reviews"[TIAB:~1] OR "systematic search"[TIAB:~1] OR "systematic searches"[TIAB:~1] OR "systematical review"[TIAB:~1] OR "systematical reviews"[TIAB:~1] OR "systematically identified"[TIAB:~1] OR "systematically review"[TIAB:~1] OR "systematically reviewed"[TIAB:~1] OR "umbrella review"[TIAB:~1] OR "umbrella reviews"[TIAB:~1] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR "evid rep technol assess full rep"[Journal] OR "evid rep technol assess summ"[Journal]) #6 #4 OR #5 #7 #1 AND #2 AND #3 AND #6	
Embase via Elsevier	#1 'anca associated vasculitis'/exp OR 'anca associated vasculitis' OR 'anti neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis' OR 'pauci-immune vasculiti*' OR 'anca vasculitis' OR vasculites #2 'cyclophosphamide'/exp OR 'cyclophosphamide' OR 'Sendoxan' OR 'Cyclophosphamide Anhydrous' OR 'Cyclophosphamide, (R)-Isomer' OR 'Cyclophosphamide, (S)-Isomer' OR 'Cytosphosphane' OR 'Cyclophosphamide Monohydrate' OR 'Cytosphosphan' OR 'Cytosan' OR 'Endoxan' OR 'Neosar' OR 'Procytox' OR 'cyclophosphane' #3 'drug administration route'/exp OR 'oral drug administration'/exp OR 'drug administration route' OR 'oral administration*' OR orally OR sublingual* OR buccal* OR dosage #4 'adaptive clinical trial (topic)/de OR 'adaptive clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial (topic)/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'early termination of clinical trial'/de OR 'equivalence trial (topic)/de OR 'equivalence trial'/de OR 'intention to treat analysis'/de OR 'multicenter study (topic)/de OR 'multicenter study'/de OR 'non-inferiority trial'/de OR 'phase 1 clinical trial (topic)/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial (topic)/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial (topic)/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pragmatic trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'superiority trial'/de OR 'multicenter study':ti,ab,kw OR 'phase I':ti,ab,kw OR 'phase II':ti,ab,kw OR 'phase III':ti,ab,kw	64

	OR 'phase IV':ti,ab,kw OR 'phase 1':ti,ab,kw OR 'phase 2':ti,ab,kw OR 'phase 3':ti,ab,kw OR 'phase 4':ti,ab,kw OR ((randomised OR randomized) NEAR/7 trial*) OR (controlled NEAR/3 trial*) OR (clinical NEAR/2 trial*) OR ((single:ti,ab,kw OR doubl*:ti,ab,kw OR tripl*:ti,ab,kw OR treb*:ti,ab,kw) and (blind*:ti,ab,kw OR mask*:ti,ab,kw)) OR '4 arm':ti,ab,kw OR 'four arm':ti,ab,kw #5 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'integrated':ti,ab,kw OR 'integrative':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'narrative':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'narrative review':ti,ab,kw OR 'narrative reviews':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic database':ti,ab,kw OR 'electronic databases':ti,ab,kw OR databases NEAR/3 searched) AND (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw OR exclusion:ti,ab,kw OR included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw)) OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'Integrated review':ti,ab,kw OR 'integrated reviews':ti,ab,kw OR 'integrative review':ti,ab,kw OR 'integrative reviews':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR 'PRISMA':ab OR ('preferred':ti,ab,kw and reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'state of the art review':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic Medline':ti,ab,kw OR 'systematic PubMed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'Cochrane Database of Systematic Reviews'/jt #6 #4 OR #5 #7 #1 AND #2 AND #3 AND #6	
--	--	--

Seleção de estudos

Os registros obtidos em cada base de dados foram adicionados no Software online Rayyan (26) onde ocorreu a identificação e remoção das duplicadas. Foram realizadas duas fases de triagem para seleção dos estudos. Inicialmente por títulos e resumos e posteriormente, os estudos potencialmente elegíveis na primeira etapa foram acessados e avaliados para a confirmação de elegibilidade através da leitura do texto completo na íntegra. Um avaliador realizou estes processos, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas.

Extração de dados

A extração de dados foi realizada em uma planilha do software Microsoft Office Excel® por um avaliador. Os seguintes dados foram extraídos dos estudos:

- a) Características dos estudos e intervenções: data de publicação, tipo de delineamento, local de realização do estudo, número de participantes, dosagem avaliadas, frequência da intervenção e do comparador, tempo de tratamento, via de administração.
- b) Características dos participantes: foram extraídas as medidas de tendência central e de dispersão a respeito da idade, quando disponível.
- c) Desfechos e resultados: Planejamos extrair número de eventos e número de participantes para os desfechos dicotômicos e média e desvio padrão para os desfechos contínuos. Entretanto, neste PTC apenas desfechos dicotômicos foram contemplados.

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados utilizamos a ferramenta Risk of Bias 2.0 (RoB 2) desenvolvida pela Cochrane. A avaliação foi realizada por estudo. Se revisões sistemáticas atendessem aos critérios de inclusão estabelecidos, teriam o risco de viés avaliado pela ferramenta ROBINS-I.

Síntese e análise dos dados

A síntese quantitativa e análise dos dados foi realizada através de meta-análise para os desfechos nos quais foi adequado combiná-los. As meta-análises foram conduzidas no software RevMan Managem 5.4®, para os dados dicotômicos utilizou-se o método estatístico *Mantel-Haenszel*, modelo de efeitos randômicos e medida de efeito risco relativo. Para dados contínuos, havíamos planejado utilizar o método estatístico inverso da variância, modelo de efeito randômico e medida de efeito diferença média. A heterogeneidade identificada através do Q de Cochran e I^2 de Higgins foi explorada através de análises de sensibilidade (de acordo com o risco de viés dos estudos incluídos) e por análise de subgrupo (potenciais modificadores de efeito como esquema de tratamento).

As características do estudo, participantes, avaliação da qualidade dos estudos foram apresentados de forma narrativa e com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa quando disponível, média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, incluindo quando necessário, tabelas para apresentação dos dados.

Avaliação da qualidade da evidência

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (21), o qual são considerados os seguintes domínios na avaliação: risco de viés, inconsistência, imprecisão, evidência indireta, viés de publicação. Cada desfecho poderia ser graduado em alta, moderada, baixa e muito baixa certeza da evidência. Este processo foi realizado por dois revisores e divergências foram resolvidas com um terceiro revisor.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 - RESULTADOS

Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram triados 302 registros para a elaboração deste PTC. Ao final do processo de seleção 4 estudos envolvendo 300 participantes foram incluídos (Figura 6), publicados entre 1997 e 2012. Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra com os motivos podem ser verificados na tabela 10.

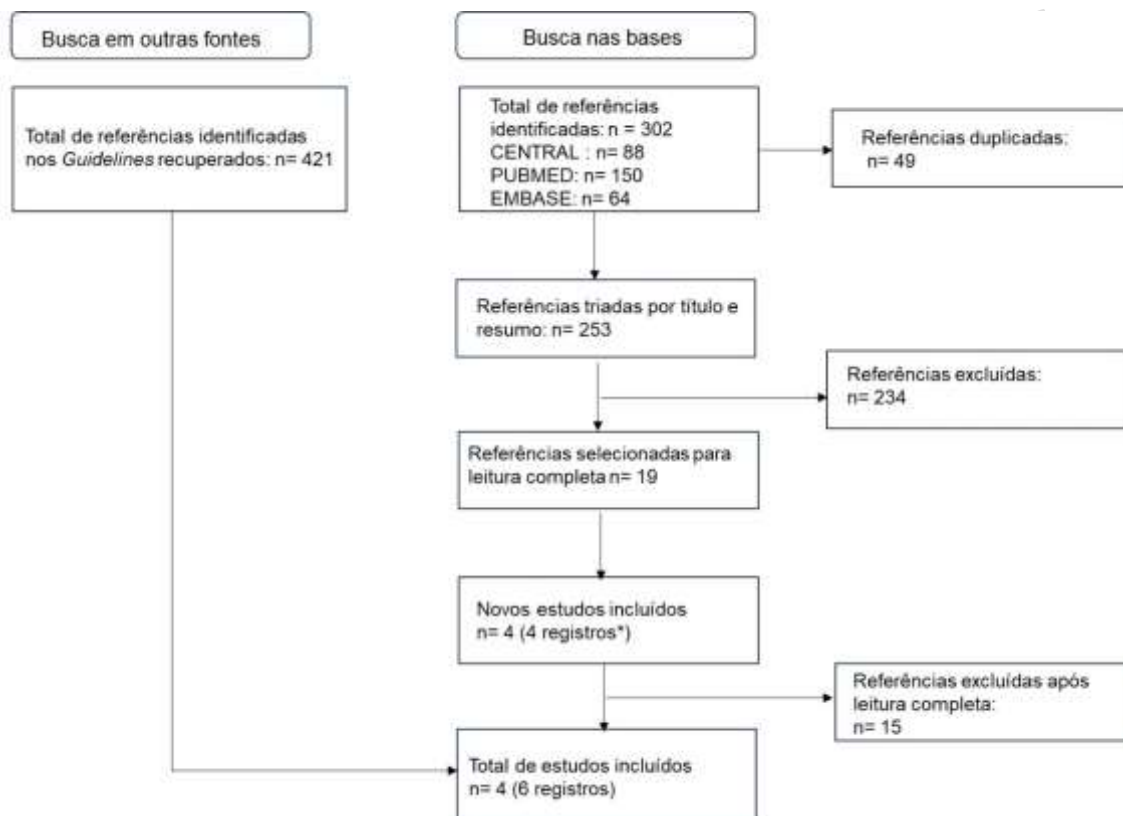


Figura 6: Fluxograma de seleção dos estudos. Legenda: * um estudo aguardando classificação - indisponível na íntegra, entrado em contato com os autores.

Os estudos incluídos neste PTC avaliaram o uso da ciclofosfamida oral comparado a ciclofosfamida IV, em pacientes com VAA do tipo GPA e MPA. Todos os estudos relataram que todos os participantes utilizaram corticoides durante a condução do estudo. A variação de idade dos participantes foi maior ou igual a 15, e a distribuição geográfica dos locais de condução desses estudos incluiu principalmente países da América do Norte, América Central e Europa. O estudo aguardando classificação não apresenta resumo e texto completo disponível na íntegra, trata-se de um estudo italiano de 2010 do autor Serpieri cujo título é “Cyclophosphamide in ANCA associated vasculitis: continuous oral vs pulse therapy”.

Tabela 15: Estudos excluídos após a leitura do texto completo.

N	Autor (ano)	Título	Razão de exclusão
1	Krol et al. (2021)	Effect of induction therapies on ear, nose and throat involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: Results from a multi-center cohort study	Comparador inadequado.
2	Pagnoux et al. (2008)	Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis	Comparador inadequado
3	Puechal et al. (2016)	Long-Term Outcomes among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis	Comparador inadequado
4	Benenson et al. (2005)	High-dose azathioprine pulse therapy as a new treatment option in patients with active Wegener's granulomatosis and lupus nephritis refractory or intolerant to cyclophosphamide	Comparador inadequado
5	Smith et al. (2023)	Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial	Comparador inadequado
6	Walsh et al. (2014)	Long-term follow-up of cyclophosphamide compared with azathioprine for initial maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis	Comparador inadequado
7	Gouin et al. (2020)	ANCA-vasculitis with renal impairment treated by intravenous versus oral cyclophosphamide: Multicentric analysis of relapse free survival (VaReCyS)	PICO inadequado
8	Kant et al. (2019)	Sequential Therapy for Remission Induction in Severe Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Glomerulonephritis	PICO inadequado
9	La-Crette et al. (2018)	Long-term outcomes of daily oral vs. pulsed intravenous cyclophosphamide in a non-trial setting in ANCA-associated vasculitis	PICO inadequado
10	Stone et al. (2006)	Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial	Comparação inadequada
11	Stone et al. (2001)	Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety	Comparação inadequada
12	Aptekar et al. (1973)	Bladder toxicity with chronic oral cyclophosphamide therapy in nonmalignant disease	PICO inadequado
13	Royle et al. (2017)	Long term outcomes of oral versus pulsed intravenous cyclophosphamide in a real life non-trial setting	Desenho de estudo inadequado
14	Miloslavsky et al. (2013)	Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	Comparação inadequada
15	de Groot et al. (2018)	The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review	Design de estudo inadequado. Checado estudos incluídos.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Comparação: ciclofosfamida oral vs. ciclofosfamida IV

O risco de viés foi incerto para todos os desfechos avaliados neste PTC, a saber: taxa de recaída, remissão completa e parcial, mortalidade e eventos adversos e taxa de adesão. No domínio processo de randomização, julgamos algumas preocupações devido à ausência de informações a respeito do processo de ocultação da sequência aleatória. Em relação ao desvio da intervenção pretendida, o cegamento de participantes, pesquisadores e avaliadores de desfecho foi julgado como algumas preocupações devido à ausência de informações. Nos demais domínios foi observado baixo risco de viés pela apresentação dos dados sem grandes perdas nos grupos, instrumentos de avaliação adequados para o desfecho em questão, sem ocorrência de múltiplos time-points e sem indícios de viés de relato seletivo. A figura 7 apresenta o resumo da avaliação de risco de viés dos estudos incluídos.

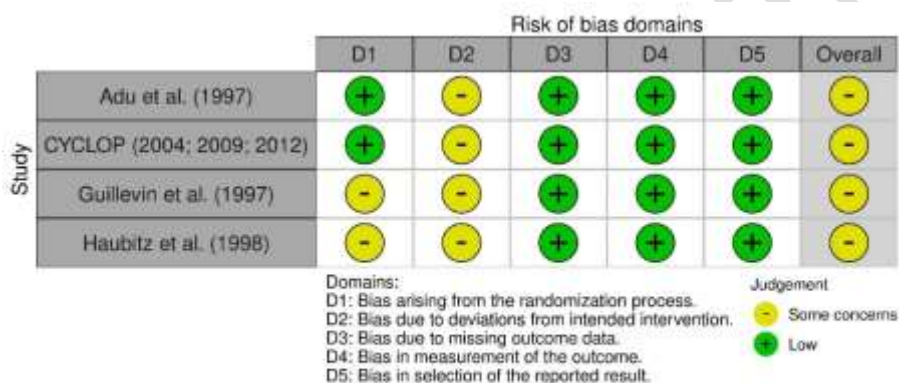


Figura 7: Risco de viés (RoB 2).

APÊNDICE 3 – PATENTES

Número do processo	25000.111599/2025-01
Demanda (tecnologia e condição clínica)	Ciclofosfamida monoidratada
Autoria	Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS) Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)
Declaração de conflito de interesses	Sem conflito de interesses.

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 07 de julho de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["(Cyclophosphamide AND monohydrate) OR Genuxal®"]

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.

(3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Até o momento não há informações públicas disponíveis que indiquem a existência de patentes vigentes, no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), relacionadas a ciclofosfamida monoidratada.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996⁶. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 07 de julho de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 07 de julho de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 07 de julho de 2025.

4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 07 de julho de 2025.

5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 07 de julho de 2025.

6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19279.htm. Acesso em 07 de julho de 2025.

7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/10196.htm. Acesso em 07 de julho de 2025.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136