

Brasília, DF | fevereiro de 2026

# Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

**Rituximabe, Micofenolato de mofetila, Azatioprina, Metotrexato e Ciclofosfamida** para o tratamento de manutenção de 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](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório – NATS Cochrane Brasil**

Aline Rocha

Ana Carolina Pereira Nunes Pinto

Tayná Felicissimo Gomes de Souza Bandeira

Valéria do Prado Greszeschen

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico - CMTS/DGITS/SCTIE/MS**

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Thaís Conceição Borges

#### **Patentes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS**

Ana Carolina de Freitas Lopes

Munique Gonçalves Guimarães

#### **Perspectiva do Paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS**

Andrea Brígida de Souza

Dyana Helena de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

#### **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/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde - sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação 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 e 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 população<sup>1</sup>.

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- rituximabe. ....	14
Tabela 2 - Ficha com descrição técnica da tecnologia- ciclofosfamida.....	15
Tabela 3- Ficha com descrição técnica da tecnologia- azatioprina. ....	17
Tabela 4- Ficha com descrição técnica da tecnologia- micofenolato de mofetila....	18
Tabela 5 - Ficha com descrição técnica da tecnologia- metotrexato. ....	20
Tabela 6 - Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil- ciclofosfamida IV..	22
Tabela 7 - Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - ciclofosfamida oral. .....	23
Tabela 8 - Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - rituximabe. ....	23
Tabela 9- Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - azatioprina.....	24
Tabela 10- Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - metotrexato. ....	24
Tabela 11- Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil- micofenolato de mofetila. ....	25
Tabela 12- Pergunta PICOS elaborada para execução deste PTC.....	26
Tabela 13- Características dos estudos incluídos neste PTC. ....	27
Tabela 14. Estimativa de efeito para as comparações dos pares de intervenção. Desfecho: taxa de recaída .....	31
Tabela 15- Ranking de probabilidade para o desfecho: taxa de recaída. ....	32
Tabela 16- Estimativa de efeito para as comparações dos pares de intervenções. Desfecho: efeitos adversos graves. ....	36
Tabela 17- Ranking de probabilidades para o desfecho: efeitos adversos graves....	37
Tabela 18- Estimativa de efeito para as comparações dos pares de intervenções. Desfecho: infecções graves. ....	40
Tabela 19- Ranking de probabilidades para o desfecho: taxa de recaída .....	41
Tabela 20- Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE. Desfecho: Taxa de recaída. ....	43
Tabela 21 - Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE. Desfecho: Taxa de adesão. ....	44
Tabela 22. Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE. Desfecho: Qualidade de vida.....	45
Tabela 23 - Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE. Desfecho: Efeitos adversos graves. ....	46
Tabela 24 - Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE. Desfecho: Infecções graves. ....	47
Tabela 25 - Resumo das recomendações de agências internacionais de ATS que informam a respeito do uso da ciclofosfamida oral. ....	50
Tabela 26. Custo anual do medicamento no horizonte tecnológico com registro na Anvisa para a condição do tratamento de manutenção de pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA).....	82
Tabela 27- Valores de utilidade utilizados no modelo.....	55
Tabela 28- Custos utilizados no modelo. ....	57
Tabela 29 - Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo- efetividade/utilidade.....	64
Tabela 30- População elegível para a AIO. ....	69
Tabela 31- Market Share para a AIO. ....	70
Tabela 32 - Custos utilizados no modelo.....	72

Tabela 33 - Resultado do impacto orçamentário para uma possível incorporação do rituximabe, azatioprina e metotrexato para tratamento em manutenção em pacientes com vasculite associada à ANCA.....	75
Tabela 34- Resultado da análise de sensibilidade da AIO para uma possível incorporação do rituximabe, azatioprina e metotrexato para tratamento em manutenção em pacientes com vasculite associada a ANCA. ....	78

## LISTA DE FIGURAS

Figure 1. Geometria da meta-análise em rede para o desfecho: taxa de recaída .....	29
Figure 2. Forest plot dos efeitos relativos das comparações diretas disponíveis para o desfecho: taxa de recaída .....	30
Figure 3. Forest plot dos efeitos relativos de cada intervenção em comparação com placebo para o desfecho: taxa de recaída.....	30
Figure 4. Ranking e SUCRA para o desfecho: taxa de recaída.....	32
Figure 5. Forest plot do efeito relativo para o desfecho: taxa de adesão.....	33
Figure 6. Geometria da meta-análise em rede para o desfecho: efeitos adversos graves.....	34
Figure 7. Forest plot dos efeitos relativos das comparações diretas disponíveis para o desfecho: efeitos adversos graves .....	35
Figure 8. Forest plot dos efeitos relativos de cada intervenção em comparação com placebo para o desfecho: efeitos adversos graves.....	35
Figure 9. Ranking e SUCRA para o desfecho: efeitos adversos graves.....	37
Figure 10. Geometria da meta-análise em rede para o desfecho: infecções graves.....	38
Figure 11. Forest plot dos efeitos relativos das comparações diretas disponíveis para o desfecho: infecções graves.....	39
Figure 12. Forest plot dos efeitos relativos de cada intervenção em comparação com placebo para o desfecho: infecções graves.....	39
Figure 13. Ranking e SUCRA para o desfecho: infecções graves.....	41
Figure 14. Fluxograma de tratamento de pacientes com vasculite associada a ANCA.....	54
Figure 15. Árvore de decisão.....	60
Figure 16. Gráfico da análise de sensibilidade RCEI rituximabe para desfecho recaída evitada.....	65
Figure 17. Gráfico da análise de sensibilidade RCEI rituximabe para desfecho evento adverso grave evitado.....	66
Figure 18. Impacto orçamentário com a incorporação dos três medicamentos – cenário conservador.....	76
Figure 19. Impacto orçamentário com a incorporação dos três medicamentos – cenário agressivo .....	77

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	52
Quadro 2. Medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção de pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA).....	81

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	8
2. CONFLITO DE INTERESSE.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO.....	9
4. INTRODUÇÃO.....	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	26
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	42
8. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	48
9. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	49
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
12. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	52
13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	80
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	83
15. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	85
16. DISCUSSÃO DURANTE A DELIBERAÇÃO INICIAL.....	87
17. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	88
18. REFERÊNCIAS.....	89
APÊNDICE 1 - MÉTODOS DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	97
APÊNDICE 2 – RESULTADOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	108
APÊNDICE 3 – PATENTES.....	111

## 1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico científico (PTC) se refere à análise das evidências científicas disponíveis sobre os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento de manutenção 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 e a Secretaria-Executiva da CONITEC, utilizando buscas sistemáticas da literatura científica. Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia e a segurança dos medicamentos: rituximabe, micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida para a referida população.

## 2. CONFLITO DE INTERESSE

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** rituximabe, micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida.

**Indicação:** Terapia de manutenção em pacientes com Vasculite ANCA-associada

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

**Introdução:** As vasculites ANCA-associadas são doenças autoimunes sistêmicas raras, com inflamação de vasos de pequeno e médio calibre e potencial de acometimento multissistêmico, podendo causar isquemia, necrose e impacto relevante na qualidade de vida e mortalidade. Entre as principais formas clínicas estão a granulomatose com poliangiite (GPA), a poliangiite microscópica (MPA) e apresentações limitadas a órgãos, como a vasculite renal limitada. O diagnóstico precoce é essencial e frequentemente requer confirmação por biópsia, além de exames para avaliar a extensão da doença. No SUS, o tratamento medicamentoso atualmente disponível é direcionado à indução de remissão, incluindo ciclofosfamida intravenosa, glicocorticoides sistêmicos e rituximabe. Considerando o caráter crônico e recidivante da condição e a necessidade de estratégias de manutenção de remissão após a indução, viu-se a necessidade de avaliar a eficácia e a segurança de alternativas farmacológicas usadas como terapia de manutenção.

**Pergunta de pesquisa:** Qual é a eficácia e a segurança relativas do rituximabe, micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida como terapia de manutenção em pacientes com Vasculite ANCA-associada?

**Pergunta-alvo:** Tratamento de manutenção de Vasculite ANCA do tipo granulomatose com poliangeite (GPA), poliangeite microscópica (MPA) ou vasculite renal limitada

**Comparador:** Observação ou placebo

**Desfechos:** Taxa de recaída, taxa de adesão, qualidade de vida, efeitos adversos graves e infecções graves.

**Evidências clínicas:** Foram incluídos 45 relatos de 7 ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos de diferentes medicamentos na manutenção da remissão em pacientes com vasculite ANCA-associada. Os resultados destes estudos sugerem que em adultos com vasculite ANCA associada, o rituximabe provavelmente reduz a taxa de recaída quando comparado com placebo (risco relativo (RR) 0,14, intervalo de credibilidade (ICr) 95% 0,01 a 0,7); moderada certeza da evidência, 7 estudos, 860 participantes). Pode haver pequena ou nenhuma diferença na taxa de adesão entre rituximabe e azatioprina (RR 1,04, intervalo de confiança (IC) 95% 0,96 a 1,12); baixa certeza na evidência, 1 estudo, 170 participantes. Pode haver pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida entre usar rituximabe e placebo, ou rituximabe e azatioprina ou azatioprina e

metotrexato. Também pode haver pouca ou nenhuma diferença com o uso do rituximabe na incidência de infecções graves e efeitos adversos graves, embora a evidência a respeito destes últimos seja muito incerta.

**Avaliação econômica:** O estudo utilizou modelo em árvore de decisão, com horizonte de 10 anos, perspectiva do SUS e foco em dois desfechos: recaídas evitadas e eventos adversos graves evitados. Na análise econômica, o rituximabe demonstrou maior efetividade em comparação ao manejo atual, com redução de eventos adversos e recaídas, porém associado a custo incremental elevado (R\$ 114.663,40). As razões de custo-efetividade incremental foram substancialmente altas, indicando baixa probabilidade de custo-efetividade nos limiares usualmente discutidos no contexto nacional. A azatioprina apresentou menor efetividade e maior custo em relação ao manejo atual, caracterizando dominação estrita. De forma semelhante, o metotrexato demonstrou desempenho econômico desfavorável, com perda de efetividade para eventos adversos evitados e ganho marginal para recaídas evitadas, porém com relação custo-efetividade pouco atrativa. De maneira geral, azatioprina e metotrexato foram economicamente dominados pelo manejo atual, enquanto o rituximabe, embora clinicamente superior, apresentou custo incremental elevado, comprometendo sua atratividade econômica no horizonte analisado.

**Impacto orçamentário:** A projeção da população-alvo foi baseada na prevalência estimada da doença (0,0009%) e em dados populacionais do IBGE. Como não há tratamento de manutenção disponível atualmente no SUS, o cenário base considerou apenas a estratégia de observação (sem intervenção ativa), como manejo atual de tratamento. Os custos foram estimados a partir de fontes oficiais, como Banco de Preços em Saúde (BPS) e SIGTAP. O cenário 1 (conservador) com a incorporação dos três medicamentos (rituximabe, azatioprina e metotrexato), com custo total estimado de R\$ 41 milhões em cinco anos. O cenário 2 (agressivo) com a incorporação dos três medicamentos (rituximabe, azatioprina e metotrexato), com custo total estimado de R\$ R\$ 43 milhões em cinco anos. A análise de sensibilidade indicou robustez dos resultados, com variações dentro de intervalos de confiança estreitos. Algumas limitações devem ser consideradas, como a ausência de dados epidemiológicos nacionais, o uso de estimativas baseadas em estudo argentino e a definição do *market share* com base na opinião de especialistas.

**Recomendações internacionais:** O rituximabe é recomendado como terapia de manutenção nas vasculites ANCA-associadas por sociedades internacionais, como EULAR, American College of Rheumatology e Canadian Vasculitis Research Network. Parece haver um consenso entre as sociedades internacionais de especialistas quanto a superioridade do rituximabe em comparação com outros medicamentos. A duração do tratamento de manutenção ainda permanece inconclusiva.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram identificadas três tecnologias no horizonte para compor o esquema terapêutico do tratamento de manutenção de pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA). São elas: Avacopana (inibidor do receptor C5a do complemento), KYV-101 (terapia avançada) e Sparsentan (Antagonista do receptor da angiotensina II). 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 disponíveis, de moderada certeza, sugerem que o rituximabe provavelmente reduz a taxa de recaídas em adultos com vasculite ANCA-associada, com pouca ou nenhuma diferença em adesão, qualidade de vida ou eventos adversos graves quando comparado a azatioprina, metotrexato ou placebo. A análise econômica demonstrou maior efetividade clínica do rituximabe em comparação ao manejo atual, embora associada a razões de custo-efetividade incremental elevadas. A azatioprina foi considerada dominada, por apresentar maior custo e menor efetividade em relação ao manejo atual no cenário avaliado. Já o metotrexato é dominado para o desfecho eventos adversos evitados e custo-efetivo para recaída evitada. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos variou entre R\$ 41 milhões (cenário conservador) e R\$ 43 milhões (cenário agressivo).

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 55/2025 esteve aberta durante o período de 06/06/2025 a 16/06/2025 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. O participante mencionou que, em 2017, apresentou uveíte bilateral e inflamação articular, inicialmente tratadas como artrite reumatoide com metotrexato, adalimumabe e corticoide. Realizou o teste de Elisa para ANCA, com resultado positivo. Em 2022, passou a apresentar tosse, febre e sinusite recorrente. Ao realizar uma tomografia, foi identificada lesão pulmonar e, com biópsia e histórico clínico, confirmou-se GPA. O tratamento foi iniciado com rituximabe, evitando ciclofosfamida devido ao risco de infertilidade, e conseguiu acesso por via judicial em agosto de 2022. Após recaída, em 2023, iniciou azatioprina associada, alcançando remissão da doença. Atualmente recebe o rituximabe pelo SUS e faz infusões semestrais na Unicamp. A azatioprina é comprada em farmácias comerciais.

**Discussão durante a deliberação inicial:** Questionou-se a apreciação de medicamentos *off label*, as incertezas quanto ao modelo e a necessidade da realização de um painel de especialistas para subsidiar as estimativas de duração da remissão com as tecnologias avaliadas e a frequência de recaídas por paciente em um período definido de acompanhamento, bem como de se atualizar os valores praticados no caso do rituximabe, com dados atualizados do DAF.

**Recomendação inicial:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 148ª Reunião da Conitec, realizada no dia 12 de fevereiro de 2026, decidiram por maioria simples recomendar o encaminhamento à consulta pública com parecer favorável ao rituximabe e a azatioprina para o tratamento de manutenção de pacientes com vasculite associada aos anticorpos anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA); e desfavorável ao micofenolato de mofetila, metotrexato e ciclofosfamida para o tratamento de manutenção de pacientes com vasculite associada aos ANCA para o tratamento de manutenção de Vasculite ANCA. Para esta decisão consideraram-se as evidências clínicas do rituximabe e da azatioprina, e a falta de evidência quanto aos outros medicamentos avaliados.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO DE SAÚDE

As vasculites ANCA são um conjunto de doenças sistêmicas raras, que afetam entre 200 e 400 pessoas por milhão de habitantes e possuem uma incidência que varia entre 5,16 e 20,9 casos novos por milhão de pessoas globalmente (1,2). Essas condições são marcadas por um processo autoimune que pode ocorrer isoladamente ou como resultado de outra doença pré-existente, comumente levando à inflamação, comprometimento da integridade, isquemia e necrose de vasos de pequeno a médio calibre (1).


Os pacientes podem apresentar uma grande variedade de sintomas, como dor articular, neurite e vasculite cutânea, que podem levar à importante impacto na qualidade de vida dos pacientes e à mortalidade. A presença de idade avançada, sexo masculino, histórico de tabagismo, comorbidades e maior índice de atividade da doença predizem maior risco de morte (3,4)

As vasculite ANCA associadas podem ser categorizadas de acordo com as características clínicas, laboratoriais, radiológicas e fisiopatológicas (5), incluindo em três subtipos: granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida anteriormente como doença de Wegener), poliangiite microscópica (MPA), granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA, previamente síndrome de Churg-Strauss) e formas de vasculite ANCA-associada que se restringem a órgãos específicos, tal como a vasculite renal limitada (1,2,6). Neste PTC, focaremos nos subtipos GPA, MPA e vasculite renal limitada, uma vez que o mecanismo fisiopatológico e tratamento da GEPA são distintos. O envolvimento do subtipo GPA é variado, incluindo acometimento nasal, em seios da face, cavidade oral, ouvidos, região subglótica, ocular, pulmonar, renal, do sistema locomotor, sistêmico, neurológico cutâneo e cardíaco. O subtipo MPA, por sua vez, apresenta acometimentos renais, pulmonares, gastrointestinais, cutâneos e neurológicos (7).

Para tratar estes pacientes de modo eficaz, o diagnóstico precoce se faz essencial. Para tanto, a confirmação por meio de biópsia renal ou pulmonar é necessária e realizada por cirurgia aberta (8-10). Cabe ressaltar que este procedimento já está disponível pelo SUS. Além da biópsia para confirmar o diagnóstico, o especialista é encarregado de personalizar avaliações de acordo com cada caso, solicitando exames complementares para verificar a extensão da doença, como: estudos eletrofisiológicos, exames laboratoriais, exames de imagem de tórax (como ressonância magnética e tomografia computadorizada) (8).

### 4.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

A terapia para GPA e MPA fez progressos substanciais ao longo das últimas décadas, levando a um menor risco de doença renal terminal e morte (11). O tratamento depende da extensão dos acometimentos e gravidade da doença. Para



pacientes que apresentam a forma não grave, que cursam geralmente com acometimento osteomioarticular, programas de reabilitação multiprofissional com orientações educacionais e acompanhamento das comorbidades associadas e sintomas (12). Por outro lado, para pacientes com a doença generalizada ou naqueles que apresentem doença com risco de dano permanente a órgãos ou com risco de vida, o tratamento medicamentoso se faz necessário (12).

Atualmente, o tratamento medicamentoso disponível no SUS é composto por ciclofosfamida intravenosa, corticoide (metilprednisolona ou prednisona) ou rituximabe, que visam induzir a remissão da doença. No entanto, como as vasculites ANCA-associadas são doenças crônicas com um curso recidivante, é importante que o tratamento de indução seja seguido por uma terapia de manutenção por vários anos. Alguns ensaios clínicos randomizados têm sido publicados sobre o assunto, particularmente avaliando a eficácia e segurança de diversos medicamentos, dentre os quais os que parecem ser potencialmente mais relevantes são: rituximabe micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida (13-58). Entretanto, estes ensaios clínicos randomizados possuem diferentes grupos de comparação e a eficácia e segurança comparativas destes medicamentos são inconclusivas. A meta-análise em rede possibilita uma estimativa comparativa da eficácia de diversas intervenções, por meio da combinação das evidências de uma rede de ensaios clínicos randomizados, mesmo que algumas comparações diretas entre elas não tenham sido investigadas. Este PTC, portanto, visa avaliar a eficácia e a segurança relativas do rituximabe, micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida como terapia de manutenção em pacientes com Vasculite ANCA-associada.

Relatório

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

O presente relatório avalia diferentes medicamentos para o tratamento da manutenção. As informações sobre as tecnologias foram obtidas a partir da bula do medicamento aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e as Tabelas 1,2,3,4 e 5 a seguir representam as fichas técnicas deles. Os medicamentos cuja indicação não está contemplada em bula teve como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.

*Tabela 1 - Ficha com descrição técnica da tecnologia- rituximabe.*

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Rituximabe
Nome comercial	Bio-Manguinhos Rituximabe®, Mabthera®, Riabni®, Riximyo®, Ruxience®, Truxima®, Vivaxxia®
Apresentação	Solução para diluição para infusão. Caixa com 1 ou 2 frascos com 10 mL cada (100 mg / 10 mL) ou caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg / 50 mL) de rituximabe
Detentor do registro	Fundação Oswaldo Cruz (Processo 25351.731207/2020-22), Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. (Processo 25000.020211/9750), Amgen Biotecnologia Do Brasil Ltda (Processo 25351.671392/2020-99), Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda (Processo 25351.559801/2017-84), Pfizer Brasil Ltda (Processo 25351.323375/201912), Celltrion Healthcare Distribuição De Produtos Farmacêuticos Dos Brasil Ltda (Processo 25351.198997/2017-91), Libbs Farmacêutica Ltda (Processo 25351.385179/2018-42)
Fabricante	Lek Pharmaceuticals d.d., F. Hoffmann - La Roche Ltd, Pfizer Manufacturing Belgium NV, Celltrion, Inc, Libbs Farmacêutica Ltda, Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes com Linfoma não-Hodgkin, artrite reumatoide, leucemia linfóide crônica, granulomatose com poliangeite, poliangeite microscópica e pênfigo vulgar moderado a grave.
Indicação proposta	Tratamento de Vasculite ANCA-associada na terapia de manutenção.
Posologia e Forma de Administração	Deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) por meio de acesso exclusivo (a solução não deve ser misturada a outros medicamentos ou a outras soluções), em local com recursos disponíveis para ressuscitação e sob estrita supervisão de um médico experiente. Não administrar por via subcutânea ou como injeção intravenosa ou em bolus.

**Contraindicações:** Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe, a proteínas murinas, a hialuronidase ou a qualquer um dos seus

excipientes. Infecções ativas e graves. Além disso, é contraindicado em pacientes em estado gravemente imunocomprometido.

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

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

*Tabela 2 - Ficha com descrição técnica da tecnologia- ciclofosfamida.*

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: Prasfarma S.L. Barcelona – Espanha Importado por: Baxter Hospitalar Ltda. Av. Engº Eusébio Stevaux, 2.555 – São Paulo/SP – Brasil
Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"><li>- 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 resseção do tumor ou mastectomia;</li><li>- Terapia paliativa de câncer de mama metastático.</li></ul>
Indicação proposta	Tratamento de Vasculite ANCA-associada (GPA ou MPA) na terapia de manutenção. A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990

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/mm<sup>3</sup>).

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.

**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.

**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.

**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.

Tabela 3- Ficha com descrição técnica da tecnologia- azatioprina.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	azatioprina
<b>Nome comercial</b>	Imunen®
<b>Apresentação</b>	Comprimido revestido 50 mg; embalagens com 200 comprimidos.
<b>Detentor do registro</b>	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - CNPJ 44734671000151 Registro: 1376401280017 Processo: 25001.006828/85
<b>Fabricante</b>	CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltd
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Em combinação com corticosteroides e/ou outros agentes ou em procedimentos imunossupressores, é indicado no controle de pacientes submetidos a transplantes de órgãos, como transplante renal, cardíaco ou hepático, e na redução da quantidade de corticosteroides necessária aos pacientes que receberam transplante renal. Também indicado para artrite reumatoide severa; lúpus sistêmicos; dermatomiosite/polimiosite; hepatite autoimune crônica ativa; pênfigo vulgar; poliarterite nodosa; anemia hemolítica autoimune; púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária crônica.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de Vasculite ANCA-associada (GPA ou MPA) na terapia de manutenção. A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Transplante: A dose de manutenção pode variar entre 1 e 4 mg por quilo de peso corporal por dia, também por via oral, e deve ser ajustada de acordo com as necessidades clínicas e com a tolerância hematológica. Outras indicações: A dose de manutenção necessária pode variar de concentrações menores que 1 mg por quilo de peso corporal por dia à 3 mg por quilo de peso corporal por dia, conforme a condição clínica do paciente durante o tratamento e a resposta individual, o que inclui a tolerância hematológica.

**Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à azatioprina ou a qualquer outro componente da fórmula. A hipersensibilidade à mercaptopurina deve alertar o médico quanto à provável hipersensibilidade à azatioprina. A azatioprina não deve ser administrada a pacientes grávidas, ou que pretendam engravidar, a não ser que os benefícios se sobreponham aos riscos. A evidência de teratogenicidade da azatioprina é duvidosa. Assim como em todas as quimioterapias citotóxicas, deve-se adotar medidas contraceptivas adequadas quando um dos parceiros recebe azatioprina. A mercaptopurina tem sido identificada no colostro e no leite de mães tratadas com azatioprina.

**Precauções e riscos associados:** A imunização usando uma vacina de organismos vivos têm o potencial de causar infecção em hospedeiros imunocomprometidos. Portanto, recomenda-se que os pacientes não recebam vacinas de organismos vivos até pelo menos três meses após o término do tratamento com a azatioprina. A coadministração de ribavirina e azatioprina não é recomendada. A ribavirina pode reduzir a eficácia e aumentar a toxicidade da azatioprina.

**Eventos adversos:** As reações adversas muito comum (>1/10) Infecções virais, fúngicas e bacterianas em pacientes transplantados recebendo azatioprina concomitante a outros imunossupressores, leucopenia e depressão da medula óssea, e as reações adversas comuns (> 1/100 a < 1/10) foram trombocitopenia e náusea.

Tabela 4- Ficha com descrição técnica da tecnologia- micofenolato de mofetila.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Micofenolato de mofetila
<b>Nome comercial</b>	CellCept®
<b>Apresentação</b>	Comprimido revestido 500 mg; embalagens com 50 comprimidos.
<b>Detentor do registro</b>	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - CNPJ 44734671000151 Registro: 101000539 Processo: 25000.023446/9578
<b>Fabricante</b>	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Em associação com ciclosporina A e corticosteroide está indicado para: profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos, profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico. Na população tratada, o MMF aumentou a sobrevida no primeiro ano após o transplante e profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico.  Também está indicado para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III à V, diagnosticados de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia / Sociedade de Patologia Renal.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de Vasculite ANCA-associada (GPA ou MPA) na terapia de manutenção. A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Transplante: A dose de 1,0 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 2 g) é recomendada em pacientes de transplante renal. A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada a pacientes submetidos a transplante cardíaco, hepático e primeira rejeição. E da rejeição refratária. Adultos com nefrite lúpica terapia manutenção: a dose de 500mg a 1g administrada duas vezes ao dia

Adultos com nefrite lúpica terapia indução: A dose de 750 mg a 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g).

**Contraindicações:** Foram observadas reações alérgicas ao micofenolato de mofetila. Portanto, está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao micofenolato de mofetila ou ao ácido micofenólico. Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, em lactantes e mulheres em idade fértil que não estão utilizando métodos contraceptivos.

**Precauções e riscos associados:** Pacientes usando micofenolato de mofetila em regimes imunossupressores têm riscos aumentados de desenvolver linfomas e outros tumores, principalmente de pele, devido à intensidade e duração da imunossupressão, não especificamente pelo uso de um agente. Devem limitar a exposição solar e usar proteção adequada. A imunossupressão excessiva pode elevar a susceptibilidade a infecções, incluindo virais e oportunistas, e casos de reativação viral, como hepatite B ou C, e infecções por poliomavírus, com complicações graves em alguns casos. A nefropatia associada ao vírus BK pode ocorrer em pacientes transplantados renais, exigindo monitoramento cuidadoso. Os pacientes também devem ser monitorados para neutropenia e evitar doações de sangue e vacinas de vírus vivo durante o tratamento. O micofenolato de mofetila deve ser usado com cautela em pacientes com disfunções graves do sistema digestivo e evitar-se em certas condições genéticas.

**Eventos adversos:** As reações adversas comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) foram pancreatite e hipersensibilidade.

Tabela 5 - Ficha com descrição técnica da tecnologia- metotrexato.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	metotrexato
<b>Nome comercial</b>	FAULDMETRO®
<b>Apresentação</b>	Solução injetável contendo 25 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 20 mL de solução (Fauldmetro® 500 mg) ou embalagem contendo 5 frascos-ampola com 2 mL de solução (Fauldmetro® 50 mg). Solução injetável contendo 100 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 10 mL de solução (Fauldmetro® 1g) ou embalagem contendo 1 frasco-ampola com 50 mL de solução (Fauldmetro® 5 g).
<b>Detentor do registro</b>	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA – CNPJ 61.230.314/0001-75 Registro: 100330137 / Processo: 25351.191618/2006-14
<b>Fabricante</b>	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<u>Tumores sólidos e neoplasias malignas hematológicas</u> : neoplasias trofoblásticas gestacionais (coriocarcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme), leucemias linfocíticas agudas; câncer pulmonar de células pequenas; câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas); câncer de mama; osteossarcoma; tratamento e profilaxia de linfoma ou leucemia meníngea; terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis; linfomas não-Hodgkin e linfoma de Burkitt. <u>Indicação não oncológica</u> Psoríase grave.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de Vasculite ANCA-associada (GPA ou MPA) na terapia de manutenção. A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose do metotrexato para indicações oncológicas é habitualmente baseada na área de superfície corpórea (m <sup>2</sup> ) do paciente ou no peso corpóreo (kg) No tratamento de indicações não oncológicas, são normalmente utilizadas doses baixas (administradas por injeção IM) com dose única de 10 a 25 mg por semana, IM ou IV, até obtenção de resposta adequada.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade ao metotrexato ou quaisquer excipientes da formulação; Aleitamento; Insuficiência renal grave; Insuficiência hepática grave; Abuso de álcool; Formulações de metotrexato e diluentes contendo conservantes não devem ser usadas em terapia intratecal ou em alta dose de metotrexato; Infecções graves, agudas ou crônicas, como tuberculose, HIV ou outras síndromes de imunodeficiência; Úlceras da cavidade oral e doença ulcerosa gastrointestinal ativa conhecida; Discrasias sanguíneas pré-existentes, tais como hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa; Vacinação concomitante com vacinas vivas.. Aplicável apenas a pacientes com psoríase: Alcoolismo, doença hepática alcoólica ou outra doença crônica do fígado; Evidência ostensiva ou laboratorial de síndromes de imunodeficiência; Discrasias sanguíneas pré-existentes, tais como hipoplasia da

medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa. Metotrexato é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

**Precauções e riscos associados:** Devido à possibilidade de reações tóxicas sérias (as quais podem ser fatais), o metotrexato deve ser usado apenas em doenças neoplásicas (como indicado) ou em pacientes com psoríase severa, recalcitrante e incapacitante. O paciente deve ser informado pelo médico sobre os riscos envolvidos e deve estar sob a supervisão constante de um médico. O metotrexato causa hepatotoxicidade, fibrose hepática e cirrose, mas geralmente apenas após uso prolongado. Elevações agudas das enzimas hepáticas são vistas com frequência. Essas são geralmente transitórias e assintomáticas e não aparecem anteriormente à doença hepática subsequente. O metotrexato causou reativação de infecção de hepatite B ou piora de infecções de hepatite C, em alguns casos resultando em morte. Alguns casos de reativação de hepatite B ocorreram após a descontinuação do metotrexato. Avaliação clínica e laboratorial deve ser realizada para avaliar doença hepática pré-existente em pacientes com infecções anteriores de hepatite B ou C. O metotrexato administrado concomitantemente com radioterapia pode aumentar o risco de necrose dos tecidos moles e osteonecrose. O metotrexato é eliminado vagarosamente dos compartimentos de terceiro espaço (por exemplo: efusões pleurais, ascite). Isso resulta em uma meia-vida terminal prolongada e toxicidade inesperada. Em pacientes com acumulações em terceiro espaço significantes, é recomendável eliminar o fluido antes do tratamento e monitorar os níveis plasmáticos de metotrexato. A terapia com metotrexato em pacientes com a função renal comprometida deve ser feita com extrema cautela e em doses reduzidas, devido ao fato de que o comprometimento da função renal diminui a eliminação de metotrexato.

**Eventos adversos:** As reações adversas comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) foi parestesia.

## 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) (19), e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASSG) no dia 07/11/2025. 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 6,7,8,9,10 e 11).

Tabela 6 - Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil- ciclofosfamida IV.

<b>Medicamento:</b> Ciclofosfamida IV			
<b>Dosagem unitária:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apresentação (caixa): Cartucho com 10 frascos-ampola de 200mg</li> <li>● Concentração: 200mg</li> <li>● Forma farmacêutica: intravenosa</li> </ul>			
<b>Menor preço de compras públicas, via BPS (unitário por frasco)<sup>a</sup></b>	R\$ 52,00	<b>Menor preço unitário via PMVG</b>	R\$ 15,71
<b>Preço da apresentação (10 frascos)</b>	R\$ 520,00	<b>Preço da apresentação</b>	R\$ 157,10
<b>Custo do tratamento por ciclo<sup>b</sup></b>	R\$260,00 (5 frascos)	<b>Custo do tratamento por ciclo, via PMVG</b>	R\$ 78,55 (5 frascos)

<sup>a</sup>: Fonte: Bases anuais compiladas do Ministério da Saúde, ano base 2026 - compra realizada município Redenção -PA - Ano 2020 - Código compra 8966;; <sup>b</sup>: Varia conforme peso e altura e resposta do paciente. Os cálculos foram realizados considerando 70kg e 1,70m, considerando 500mg/m<sup>2</sup>. Dados tabela CMED de fevereiro 2026 - 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 FA VD TRANS X 20 ML (REST HOSP)- GENUXAL

Tabela 7 - Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - ciclofosfamida oral.

<b>Medicamento:</b> Ciclofosfamida oral			
<b>Dosagem unitária:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apresentação (caixa): 50 Comprimidos</li> <li>● Concentração: 50mg</li> <li>● Forma farmacêutica: oral</li> </ul>			
<b>Menor preço de compras públicas, via BPS (unitário por comprimido)<sup>a</sup></b>	R\$ 0,95	<b>Menor preço unitário via PMVG</b>	R\$ 1,16
<b>Preço da apresentação (caixa com 50 comprimidos)<sup>c</sup> considerando BPS</b>	R\$ 47,50	<b>Preço da apresentação</b>	R\$ 58,15
<b>Custo do tratamento diário e mensal, considerando BPS (por indivíduo)<sup>c</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Diário*: R\$ 4,75</li> <li>● Mensal: R\$ 142,50</li> </ul>	<b>Custo do tratamento diário e mensal, via PMVG</b>	Diário*: R\$ 5,80 Mensal: R\$ 174,00
<b>Custo do tratamento anual por indivíduo, considerando BPS</b>	R\$ 1.710,00	<b>Custo do tratamento anual por indivíduo, considerando o PMVG</b>	R\$ 1.044,00

<sup>a</sup>: Fonte: Bases anuais compiladas do Ministério da Saúde, ano-base 2026 - Compra realizada Fundação Estadual de Saúde da Bahia - Ano 2025 - Código compra: 36253; 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. \*O tratamento diário se considerará 5 comprimidos; c: Dados tabela CMED de fevereiro 2026 - 50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50- GENUXAL

Relatório

Tabela 8 - Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - rituximabe.

<b>Medicamento:</b> Rituximabe			
<b>Dosagem unitária:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apresentação (caixa): Caixa com 1 ou 2 frascos com 10 mL cada (100 mg / 10 mL)</li> <li>● Forma farmacêutica: intravenosa</li> </ul>			
<b>Menor preço de compras públicas, via BPS (unitário) <sup>a</sup></b>	R\$ 666,68	<b>Menor preço unitário via PMVG</b>	R\$ 1.127,79
<b>Preço da apresentação (caixa com 2 frascos)</b>	R\$ 1.333,36	<b>Preço da apresentação</b>	R\$ 1.127,79
<b>Custo do ciclo de tratamento (ciclo de 6 meses) <sup>b</sup>, considerando BPS</b>	R\$ 3.333,40 (5 frascos)	<b>Custo do tratamento por ciclo considerando PMVG</b>	R\$ 5.638,95 (5 frascos)

<sup>a</sup>: Fonte: Bases anuais compiladas pelo Ministério da Saúde, ano-base 2025; <sup>b</sup>: Considerando posologia 500 mg IV a cada 6 meses. Os cálculos foram realizados considerando 70 kg e 1,70 m, considerando 375 mg/m<sup>2</sup>.

Tabela 9- Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - azatioprina.

<b>Medicamento:</b> Azatioprina			
<b>Dosagem unitária:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apresentação (caixa): 200 comprimidos</li> <li>● Concentração: 50mg</li> <li>● Forma farmacêutica: comprimido</li> </ul>			
<b>Menor preço de compras públicas, via BPS (unitário) <sup>a</sup></b>	R\$ 0,08	<b>Menor preço unitário via PMVG</b>	R\$ 2,60
<b>Preço da apresentação (caixa com 200 cp)</b>	R\$ 16,00	<b>Preço da apresentação (caixa com 200cp)</b>	R\$ 519,46
<b>Custo do tratamento por mensal e anual <sup>b</sup>, considerando BPS e valor por comprimido</b>	Mensal: R\$ 7,20 Anual: R\$ 87,40	<b>Custo do tratamento mensal e anual considerando valor de comprimido</b>	Mensal: R\$ 234,00 Anual: R\$ 2.808,00

<sup>a</sup>: Fonte: Bases anuais compiladas pelo Ministério da Saúde, ano-base 2026 - Compra realizada Secretaria do Estado de São Paulo - Ano 2021 - Código compra: 35103; <sup>b</sup>: Varia conforme peso e altura e resposta do paciente. Os cálculos foram realizados considerando 70 kg na posologia de 2 mg/kg por dia uma vez ao dia (3 comprimidos/dia); <sup>c</sup>: Dados tabela CMED de fevereiro 2026 - 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 200- IMUNEN

Tabela 10- Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - metotrexato.

<b>Medicamento:</b> metotrexato			
<b>Dosagem unitária:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apresentação (caixa): 25 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL com frasco de 2ml x 5 frascos</li> <li>● Concentração: 25mg/ml</li> <li>● Forma farmacêutica: intravenoso</li> </ul>			
<b>Mediana preço de compras públicas, via BPS (unitário) <sup>a</sup></b>	R\$ 20,30	<b>Menor preço unitário via PMVG</b>	R\$ 48,89
<b>Preço da apresentação (5 frascos)</b>	R\$ 101,50	<b>Preço da apresentação (caixa 5 frascos)</b>	R\$ 244,43
<b>Custo do tratamento anual<sup>b</sup>, considerando BPS</b>	R\$ 527,80 (26 frascos)	<b>Custo do tratamento anual<sup>b</sup> PMVG</b>	R\$ 1.271,14 (26 frascos)

<sup>a</sup>: Fonte: Contrato de compra centralizada com MS CONTRATO Nº 284/2025; b: Considerando posologia 500 mg IV a cada 6 meses. Os cálculos foram realizados considerando 70 kg e 1,70 m, considerando 375 mg/m<sup>2</sup>; c: Dados tabela CMED de fevereiro 2026 - 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML- RUXIENCE.

Tabela 11- Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil- micofenolato de mofetila.

<b>Medicamento:</b> micofenolato de mofetila			
<b>Dosagem unitária:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apresentação (caixa): 500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 50cp</li> <li>● Concentração: 500mg</li> <li>● Forma farmacêutica: comprimido</li> </ul>			
<b>Menor preço de compras públicas, via BPS (unitário) <sup>a</sup></b>	R\$ 0,68	<b>Menor preço unitário via PMVG</b>	R\$ 11,91
<b>Preço da apresentação (caixa 50 cp)</b>	R\$ 34,00	<b>Preço da apresentação (caixa 50 cp)</b>	R\$ 595,57
<b>Custo do tratamento por mensal e anual <sup>b</sup>, considerando BPS e valor por comprimido</b>	Mensal: R\$ 40,80 Anual: R\$ 489,60	<b>Custo do tratamento mensal e anual, considerando PMVG e valor por comprimido</b>	Mensal: 714,60 Anual: 8.575,20

<sup>a</sup>: Fonte: Bases anuais compiladas pelo Ministério da Saúde, ano-base 2026 - Compra realizada Secretaria do Estado do Estado de São Paulo - Ano 2025 - Código compra: 36605; <sup>b</sup>: Varia conforme peso e altura e resposta do paciente. Os cálculos foram realizados considerando 70 kg na posologia de 1.000 mg/dia (2cp/dia); c: Dados tabela CMED de fevereiro 2026 - 500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 50.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Neste PTC buscou-se responder à pergunta "Qual é a eficácia e a segurança relativas do rituximabe, micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida como terapia de manutenção em pacientes com Vasculite ANCA-associada?" elaborada com base no acrônimo PICOS (**P**opulação, **I**ntervenção, **C**omparador, **O**utcomes [desfechos] e **S**tudy types [tipos de estudos]), apresentado na Tabela 12. Detalhes adicionais são apresentados no Apêndice 1.

Tabela 12- Pergunta PICOS elaborada para execução deste PTC.

<b>P</b>	Pacientes com vasculite ANCA-associadas com indicação de tratamento de manutenção
<b>I</b>	Rituximabe, Micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida
<b>C</b>	Observação ou placebo
<b>O</b>	Taxa de recaída, taxa de adesão, qualidade de vida, efeitos adversos graves e infecções graves.
<b>S</b>	Ensaio clínico randomizado (ECR)

Fonte: Elaboração própria.

Foram recuperados 6,729 registros. Após exclusão automática (n = 1,061) e manual (n = 102) de duplicatas, 5,566 referências foram avaliadas por meio de títulos e resumos e 48 registros avaliados quanto a elegibilidade através da leitura do texto completo (um obtido por outras fontes (27)). Este processo resultou na identificação de 7 ensaios clínicos randomizados (45 relatos de estudos) do tipo ECR. Um registro (59) foi excluído por apresentar população mista (incluiu pacientes com GEPA) e não relatar os resultados separadamente e outro registro (60) por apresentar comparador inelegível (rituximabe nos dois braços de estudo). Um registro (61) não apresenta resultados e foi julgado como aguardando classificação. No apêndice 2, consta o fluxograma do processo de seleção dos estudos apresentados neste PTC.

Os estudos incluídos neste PTC avaliaram o uso do rituximabe intravenoso e os demais medicamentos orais (micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida) em pacientes com GPA, MPA e vasculite renal limitada. Em todos os estudos, os participantes utilizaram corticoides durante a condução do estudo. A maioria dos estudos foram conduzidos em países europeus. As características principais dos participantes e da tecnologia estão apresentadas de forma resumida na

Tabela

13.

Tabela 13- Características dos estudos incluídos neste PTC.

Estudo / Autor (ano) / Registro	Delineamento/Local	Participantes	Descrição tecnologia/comparador
RITAZAREM (2023) / NCT01697267, EUCTR2012-001102-14-CZ (13-24)	ECR paralelo, multicêntrico (29 centros em 7 países, incluindo centros da Sociedade Europeia de Vasculite (EUVAS), Consórcio de Pesquisa Clínica em Vasculite (VCRC) e de centros no Japão, Austrália e Nova Zelândia)	170 participantes com GPA ou MPA que apresentaram recaída da doença após alcançarem remissão seguindo terapia com uma combinação de glucocorticoides e um agente imunossupressor	TECNOLOGIA: Rituximabe intravenoso (1 g nos dias 0, meses 4, 8, 12, 16 e 20) (n= 85)  COMPARADOR: Azatioprina oral (2 mg/kg/dia até o mês 24, depois 1 mg/kg/dia até o mês 27 e então interrompido (n= 85)
MAINRITSAN3 (2020) / NCT02433522 (25-27)	ECR paralelo, multicêntrico (39 centros na França)	68 pacientes com GPA e 29 com MPA que alcançaram remissão completa após a primeira fase da terapia de manutenção	TECNOLOGIA: Rituximabe intravenoso de 500 mg a cada 6 meses por 18 meses (n= 50)  COMPARADOR: Placebo a cada 6 meses por 18 meses (n= 47)
MAINRITSAN (2018) / NCT00748644 / EUCTR2008-002846-51 (28-41)	ECR paralelo (França)	115 pacientes com GPA, MPA ou vasculite renal limitada em remissão completa após glucocorticoides combinados e ciclofosfamida intravenosa em 'pulso'.	TECNOLOGIA: Rituximabe intravenoso (500 mg nos dias 0 e 14, e nos meses 6, 12 e 18 após a inclusão) (n= 57)  COMPARADOR: Azatioprina oral (2 mg/kg/dia por 12 meses; 1,5 mg/kg/dia por 6 meses; depois 1 mg/kg/dia por 4 meses (n= 58)
POWERCIME et al. (2017) / NCT00751517 (42,43)	ECR paralelo (Itália)	94 pacientes com GPA ou GEPA (resultados relatados separadamente) que tiveram a indução da remissão com ciclofosfamida.	TECNOLOGIA: Ciclofosfamida oral (1,5 mg/kg/dia) (n= 33)  COMPARADOR: Metotrexato oral (dose inicial de 15 mg/semana, que foi aumentada até alcançar a dose de 0,3 mg/kg/semana (máximo de 20 mg/semana) (n= 38)
WEGENT (2016) / NCT00349674 (44-49)	ECR paralelo, multicêntrico (França, Bélgica)	126 pacientes com GPA ou MPA que tiveram a indução da remissão com ciclofosfamida.	TECNOLOGIA: Azatioprina oral (2 mg/kg/dia) por 12 meses (n= 63)  COMPARADOR: Metotrexato oral (0,3

			mg/kg/semana, aumentado progressivamente para 25 mg/semana) por 12 meses (n= 63)
CYCAZAREM (2014) / NR (50-52)	ECR paralelo, multicêntrico (39 centros em 11 países europeus)	144 pacientes com GPA, MPA, ou vasculite renal limitada com que atingiram remissão.	TECNOLOGIA: Azatioprina 2 mg/kg/dia, até o 12º mês (n=71)  COMPARADOR: Ciclofosfamida 1,5 mg/kg/dia, até o 12º mês (n=73)
IMPROVE (2010) / NCT00307645 / (53-58)	ECR paralelo, multicêntrico (42 centros em 11 países europeus)	156 pacientes com GPA ou MPA que atingiram remissão	TECNOLOGIA: Azatioprina oral (2 mg/kg/dia de azatioprina (máximo de 200 mg). A dose foi reduzida para 1,5 mg/kg/dia após 12 meses, 1 mg/kg/dia após 18 meses e interrompida após 42 meses (n = 80)  COMPARADOR: Micofenolato de mofetila oral 2000 mg/dia, reduzido a 1500 mg/dia após 12meses, 1000mg/dia após 18 meses e interrompido após 42meses (n= 76)

Relatório R

## 6.1 EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA

Em adultos com vasculite ANCA-associada, o rituximabe provavelmente reduz a taxa de recaída quando comparado com placebo (risco relativo (RR) 0,14, intervalo de credibilidade (ICr) 95% 0,01 a 0,7); moderada certeza da evidência, 7 estudos, 860 participantes). Pode haver pequena ou nenhuma diferença na taxa de adesão entre rituximabe e azatioprina (RR 1,04, intervalo de confiança (IC) 95% 0,96 a 1,12); baixa certeza na evidência, 1 estudo, 170 participantes. Pode haver pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida entre usar rituximabe e placebo, ou rituximabe e azatioprina ou azatioprina e metotrexato.

### Taxa de recaída

Todos os 7 ECRs, relataram o desfecho recaída e somaram um total de 860 participantes. Procedeu-se com meta-análise em rede para este desfecho. A Figura 1 denota a geometria da rede de intervenções.

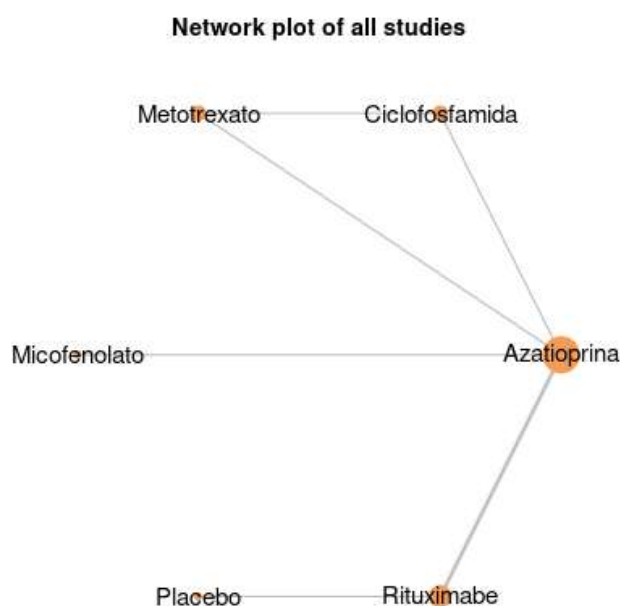


Figure 1. Geometria da meta-análise em rede para o desfecho: taxa de recaída.

A partir dos efeitos relativos das comparações diretas (Figura 2), realizou-se as estimativas de efeito da meta-análise em rede para cada intervenção em comparação com placebo (Figura 3).

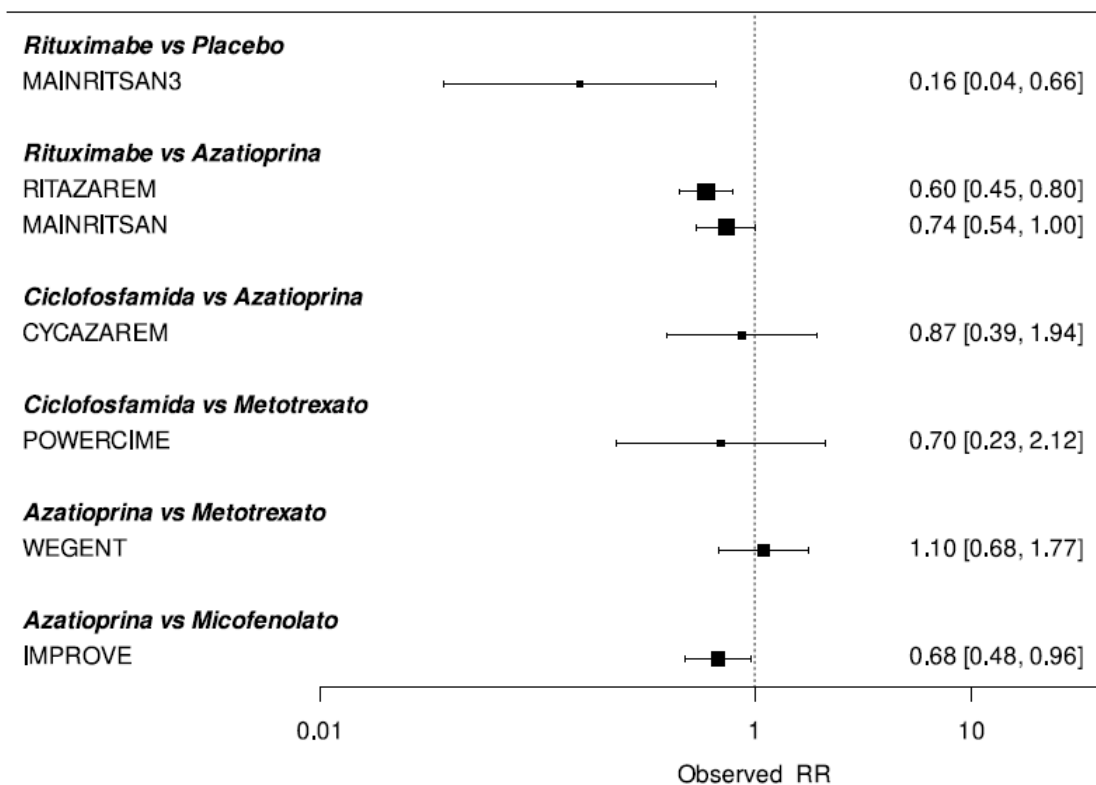


Figure 2. Gráfico de floresta dos efeitos relativos das comparações diretas disponíveis para o desfecho: taxa de recaída

Os resultados sugerem que o rituximabe provavelmente reduz a taxa de recaída quando comparado com placebo (risco relativo (RR) 0,14, intervalo de credibilidade (ICr) 95% 0,01 a 0,7).

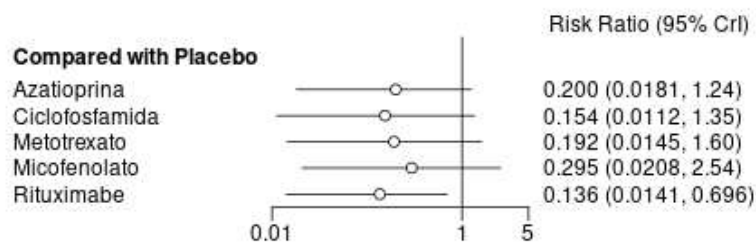


Figure 3. Forest plot dos efeitos relativos de cada intervenção em comparação com placebo para o desfecho: taxa de recaída.

A Tabela 14- demonstra as estimativas de efeito para cada comparação por pares de tratamento.

Tabela 14. Estimativa de efeito para as comparações dos pares de intervenção. Desfecho: taxa de recaída

	<b>Azatioprina</b>	<b>Ciclofosfamida</b>	<b>Metotrexato</b>	<b>Micofenolato</b>	<b>Placebo</b>	<b>Rituximabe</b>
<b>Azatioprina</b>	<b>Azatioprina</b>	0,78 (0,26, 2,38)	0,96 (0,35, 2,84)	1,49 (0,44, 4,9)	5 (0,81, 55,25)	0,68 (0,3, 1,58)
<b>Ciclofosfamida</b>	1,28 (0,42, 3,9)	<b>Ciclofosfamida</b>	1,22 (0,4, 4,09)	1,91 (0,37, 9,7)	6,47 (0,74, 88,91)	0,87 (0,22, 3,52)
<b>Metotrexato</b>	1,05 (0,35, 2,85)	0,82 (0,24, 2,51)	<b>Metotrexato</b>	1,56 (0,3, 7,35)	5,2 (0,62, 69,06)	0,72 (0,18, 2,57)
<b>Micofenolato</b>	0,67 (0,2, 2,25)	0,52 (0,1, 2,72)	0,64 (0,14, 3,32)	<b>Micofenolato</b>	3,38 (0,39, 48,17)	0,46 (0,11, 2,02)
<b>Placebo</b>	0,2 (0,02, 1,24)	0,15 (0,01, 1,35)	0,19 (0,01, 1,6)	0,3 (0,02, 2,54)	<b>Placebo</b>	0,14 (0,01, 0,7)
<b>Rituximabe</b>	1,47 (0,63, 3,35)	1,15 (0,28, 4,58)	1,4 (0,39, 5,61)	2,19 (0,49, 9,25)	7,35 (1,44, 70,82)	<b>Rituximabe</b>

\*Estimativas em RR considerando a intervenção (coluna) vs. comparador (linha).

Relatório Preliminar

A classificação da probabilidade com base no SUCRA revelou que o rituximabe tem a maior probabilidade de ser a melhor terapia (rank 1) para redução de recidivas, seguido pela ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato, azatioprina e placebo (Tabela 15). Estimou-se as probabilidades para cada posto do ranking de tratamentos e a distribuição dos rankings para a taxa de recaída das diferentes intervenções (Figura 4).

Tabela 15- Ranking de probabilidade para o desfecho: taxa de recaída.

Tratamento	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6
<b>Azatioprina</b>	0,02	0,16	0,36	0,41	0,06	0,00
<b>Ciclofosfamida</b>	0,32	0,28	0,17	0,14	0,08	0,01
<b>Metotrexato</b>	0,10	0,21	0,29	0,25	0,12	0,02
<b>Micofenolato</b>	0,04	0,04	0,06	0,13	0,65	0,08
<b>Placebo</b>	0,01	0,01	0,01	0,02	0,07	0,88
<b>Rituximabe</b>	0,52	0,30	0,12	0,05	0,02	0,00

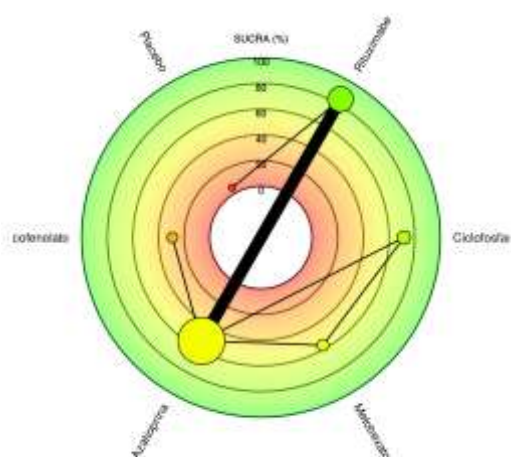


Figure 4. Ranking e SUCRA para o desfecho: taxa de recaída.

#### Taxa de adesão

Este desfecho foi avaliado em apenas 1 ECR (13-24), com 170 participantes. Este estudo comparou o rituximabe a azatioprina e definiu adesão como o recebimento de cinco doses de rituximabe para o grupo rituximabe e o recebimento contínuo de azatioprina entre os meses 4 e 24 para o grupo azatioprina. Pode haver pequena ou nenhuma diferença na taxa de adesão entre rituximabe e azatioprina (RR 1,04, intervalo de confiança (IC) 95% 0,96 a 1,12). As taxas de adesão foram de 95% para o grupo rituximabe e 92% para o grupo azatioprina (Figura 5).

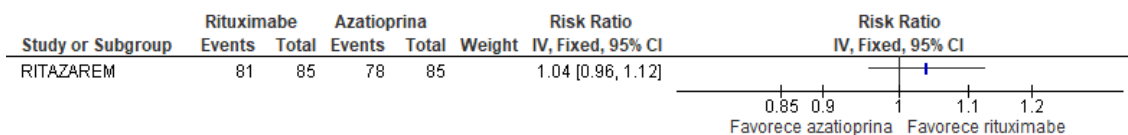


Figure 5. Gráfico de floresta do efeito relativo para o desfecho: taxa de adesão.

### Qualidade de vida

Quatro ECRs, com um total de 479 participantes, avaliaram este desfecho (RITAZAREM (13-24), MAINRITSAN3 (25-27), MAINRITSAM (28-41) e WEGENT (44-49). Entretanto, não foram relatadas medidas de tendência central e variabilidade suficientes para permitir maior análise. Seus resultados indicam que pode haver pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida entre usar rituximabe e placebo, ou rituximabe e azatioprina ou azatioprina e metotrexato. Em apenas um estudo que comparou rituximabe com azatioprina, relatou-se ligeira melhora do escore de componente mental do SF-36 no grupo azatioprina (+4,23 pontos,  $p=0,041$ ) em comparação com rituximabe no mês 24, sem melhora no componente físico. No outro estudo que também comparou rituximabe com azatioprina, não houve diferença entre os grupos. Nos outros dois estudos (rituximabe vs. Placebo e azatioprina vs. metotrexato, reportou-se que não houve diferença relevante ao final do estudo entre os domínios físico e mental de qualidade de vida entre os grupos de estudo.

## 6.2 EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA

### Evento adversos graves

Todos os ECRs, exceto o POWERCIME, relataram os resultados para este desfecho (819 participantes). O estudo POWERCIME não relatou os resultados de pacientes com GEPA e GPA, MPA e vasculite renal limitada separadamente. A Figura 6 denota a geometria da rede de intervenções.

Pode haver pouca ou nenhuma diferença em relação aos eventos adversos, no entanto, devido ao pequeno número de eventos nos estudos, os ICr são muito amplos e a evidência é muito incerta sobre os efeitos dos medicamentos em efeitos adversos graves (Figura 8).

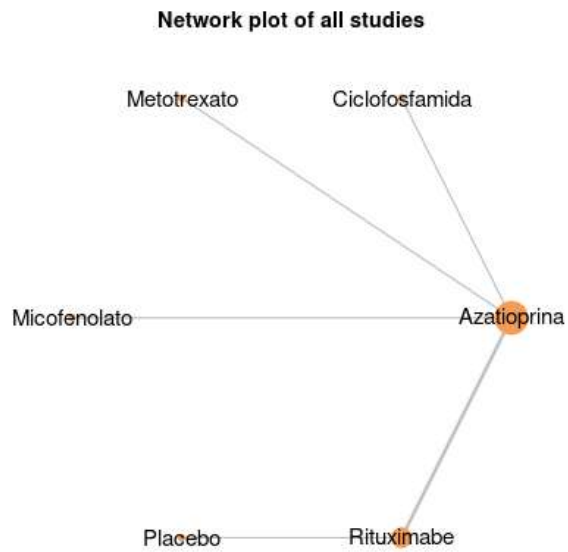


Figure 6. Geometria da meta-análise em rede para o desfecho: efeitos adversos graves

A partir dos efeitos relativos das comparações diretas (Figura 7), realizou-se as estimativas de efeito da meta-análise em rede para cada intervenção em comparação com placebo (Figura 8).

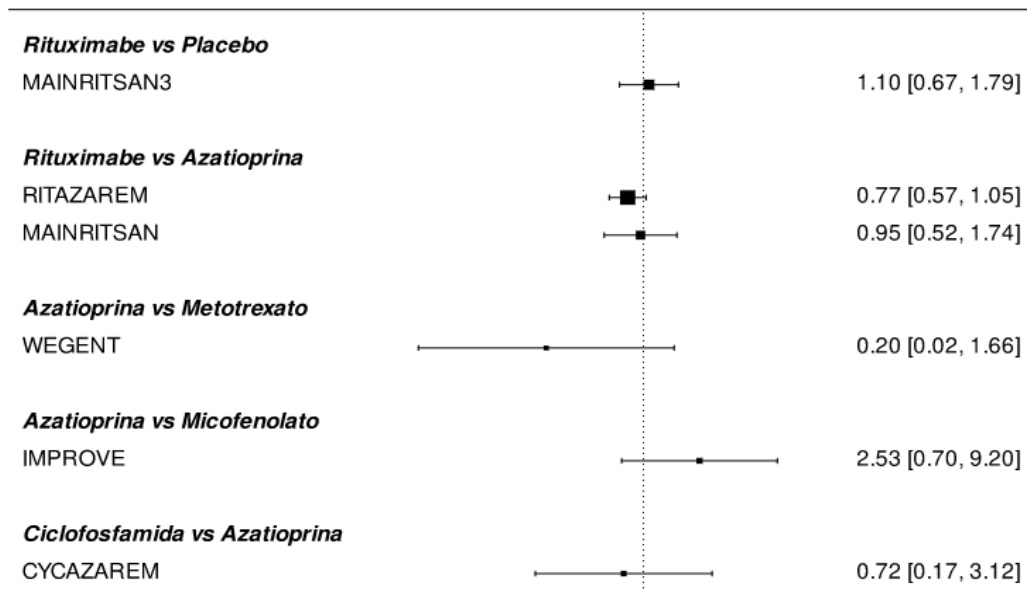


Figure 7. Forest plot dos efeitos relativos das comparações diretas disponíveis para o desfecho: efeitos adversos graves.

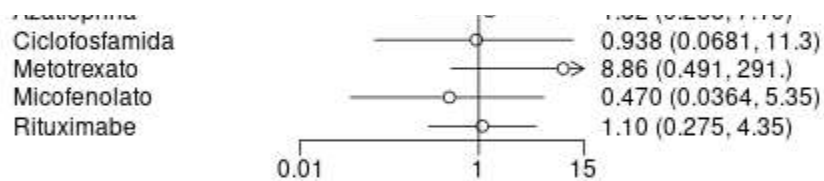


Figure 8. Forest plot dos efeitos relativos de cada intervenção em comparação com placebo para o desfecho: efeitos adversos graves.

A Tabela 16 demonstra as estimativas de efeito para cada comparação por pares de tratamento.

Tabela 16- Estimativa de efeito para as comparações dos pares de intervenções. Desfecho: efeitos adversos graves.

	<b>Azatioprina</b>	<b>Ciclofosfamida</b>	<b>Metotrexato</b>	<b>Micofenolato</b>	<b>Placebo</b>	<b>Rituximabe</b>
<b>Azatioprina</b>	<b>Azatioprina</b>	0,71 (0,09, 4,86)	6,58 (0,67, 161,34)	0,36 (0,05, 2,13)	0,76 (0,14, 4,29)	0,83 (0,32, 2,29)
<b>Ciclofosfamida</b>	1,41 (0,21, 10,76)	<b>Ciclofosfamida</b>	9,73 (0,45, 389,87)	0,51 (0,03, 7,7)	1,07 (0,09, 14,68)	1,18 (0,14, 11)
<b>Metotrexato</b>	0,15 (0,01, 1,5)	0,1 (0, 2,2)	<b>Metotrexato</b>	0,05 (0, 1)	0,11 (0, 2,03)	0,13 (0, 1,53)
<b>Micofenolato</b>	2,77 (0,47, 19,64)	1,98 (0,13, 29,61)	19,64 (1, 703,12)	<b>Micofenolato</b>	2,13 (0,19, 27,44)	2,31 (0,31, 21)
<b>Placebo</b>	1,32 (0,23, 7,1)	0,94 (0,07, 11,34)	8,86 (0,49, 290,78)	0,47 (0,04, 5,35)	<b>Placebo</b>	1,1 (0,28, 4,35)
<b>Rituximabe</b>	1,2 (0,44, 3,16)	0,85 (0,09, 7,11)	7,92 (0,65, 211,9)	0,43 (0,05, 3,18)	0,91 (0,23, 3,63)	<b>Rituximabe</b>

\*Estimativas em RR considerando a intervenção (coluna) vs. comparador (linha).

Relatório Preliminar

A Tabela 17 a seguir demonstra as estimativas de probabilidades para cada posto do ranking de tratamentos.

Tabela 17- Ranking de probabilidades para o desfecho: efeitos adversos graves

Tratamento	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6
<b>Azatioprina</b>	0,01	0,07	0,20	0,36	0,34	0,02
<b>Ciclofosfamida</b>	0,23	0,25	0,11	0,11	0,25	0,05
<b>Metotrexato</b>	0,01	0,01	0,02	0,03	0,06	0,87
<b>Micofenolato</b>	0,59	0,20	0,08	0,06	0,06	0,01
<b>Placebo</b>	0,13	0,27	0,23	0,15	0,17	0,04
<b>Rituximabe</b>	0,04	0,19	0,35	0,29	0,12	0,01

A classificação da probabilidade com base no SUCRA revelou que o micofenolato tem a maior probabilidade de ser a melhor terapia (rank 1) para efeitos adversos graves, seguido pela ciclofosfamida, placebo, rituximabe, azatioprina e metotrexato (Figura 9), entretanto, a evidência é muito incerta.

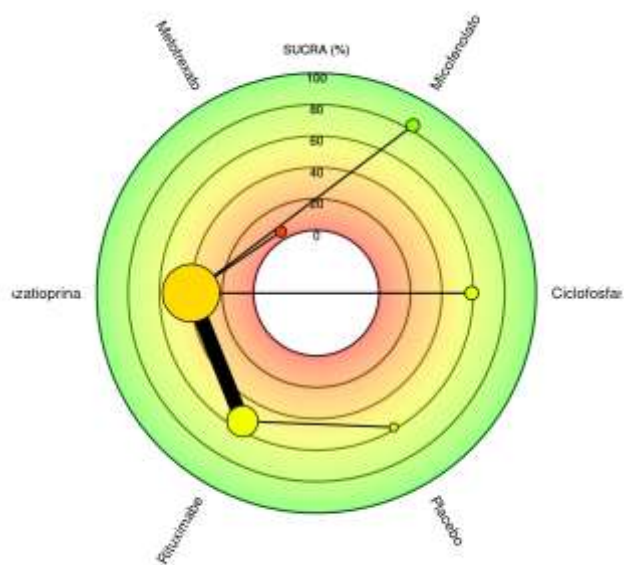


Figure 9. Ranking e SUCRA para o desfecho: efeitos adversos graves.

## Infecções graves

Todos os ECRs, exceto o POWERCIME, relataram o número de infecções graves (819 participantes). A Figura 10 denota a geometria da rede de intervenções destes ECRs.

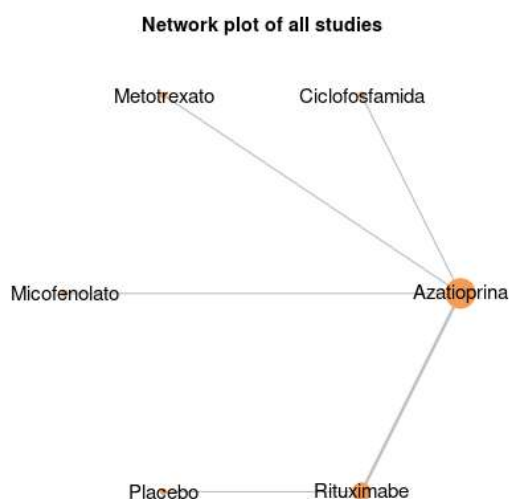


Figure 10. Geometria da meta-análise em rede para o desfecho: infecções graves.

A partir dos efeitos relativos das comparações diretas (Figura 11), realizou-se as estimativas de efeito da meta-análise em rede para cada intervenção em comparação com placebo (Figura 12).

Pode haver pouca ou nenhuma diferença em relação a infecções graves, no entanto, devido ao pequeno número de eventos, os IC são muito amplos e a evidência é muito incerta sobre os efeitos dos medicamentos em infecções graves (Figura 12).

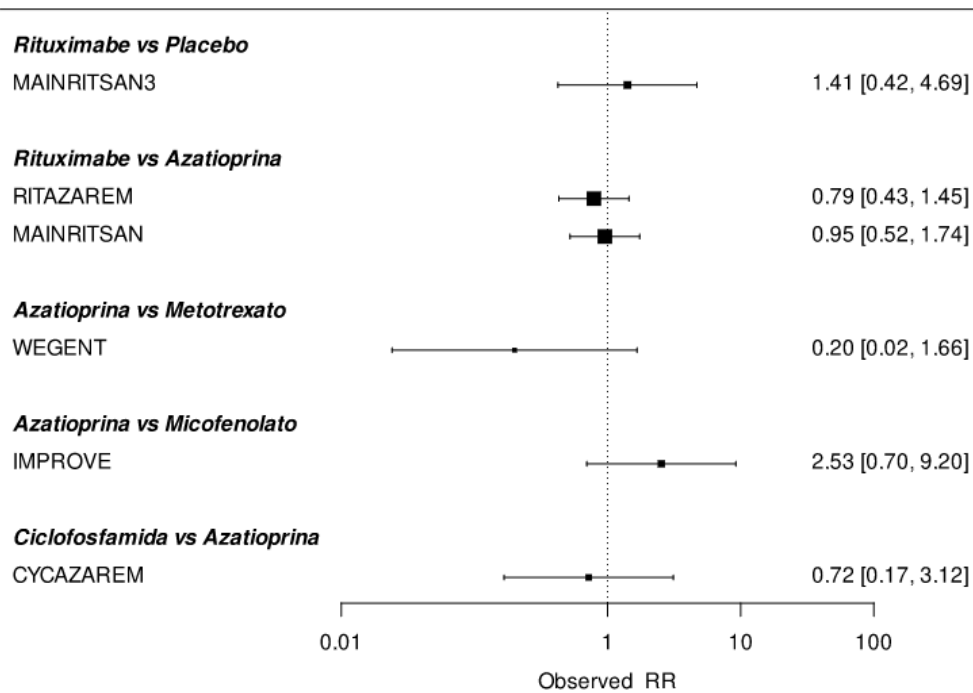


Figure 11. Gráfico de floresta dos efeitos relativos das comparações diretas disponíveis para o desfecho: infecções graves.

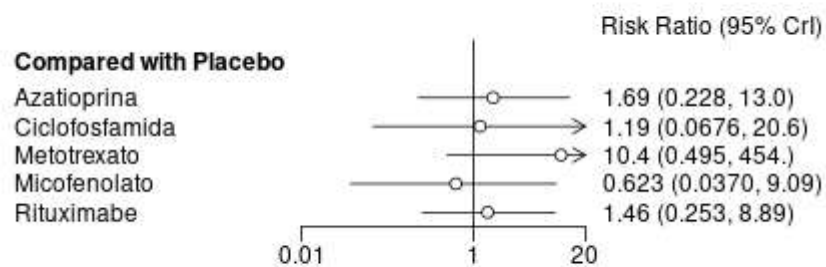


Figure 12. Gráfico de floresta dos efeitos relativos de cada intervenção em comparação com placebo para o desfecho: infecções graves.

A Tabela 18 demonstra as estimativas de efeito para cada comparação por pares de tratamento.

Tabela 18- Estimativa de efeito para as comparações dos pares de intervenções. Desfecho: infecções graves.

	<b>Azatioprina</b>	<b>Ciclofosfamida</b>	<b>Metotrexato</b>	<b>Micofenolato</b>	<b>Placebo</b>	<b>Rituximabe</b>
<b>Azatioprina</b>	<b>Azatioprina</b>	0,71 (0,09, 4,9)	5,89 (0,62, 155,94)	0,38 (0,05, 2,14)	0,59 (0,08, 4,38)	0,86 (0,32, 2,38)
<b>Ciclofosfamida</b>	1,41 (0,2, 11,11)	<b>Ciclofosfamida</b>	8,84 (0,43, 370,88)	0,53 (0,03, 7,93)	0,84 (0,05, 14,78)	1,22 (0,14, 12,16)
<b>Metotrexato</b>	0,17 (0,01, 1,62)	0,11 (0, 2,33)	<b>Metotrexato</b>	0,06 (0, 1,07)	0,1 (0, 2,02)	0,15 (0, 1,67)
<b>Micofenolato</b>	2,66 (0,47, 18,9)	1,88 (0,13, 28,86)	16,82 (0,94, 724,72)	<b>Micofenolato</b>	1,61 (0,11, 27,03)	2,31 (0,31, 20,57)
<b>Placebo</b>	1,69 (0,23, 13,03)	1,19 (0,07, 20,57)	10,43 (0,49, 453,56)	0,62 (0,04, 9,09)	<b>Placebo</b>	1,46 (0,25, 8,89)
<b>Rituximabe</b>	1,16 (0,42, 3,17)	0,82 (0,08, 7,2)	6,89 (0,6, 208,21)	0,43 (0,05, 3,23)	0,68 (0,11, 3,96)	<b>Rituximabe</b>

\*Estimativas em RR considerando a intervenção (coluna) vs. comparador (linha).

Relatório preliminar

A tabela 19 a seguir demonstra as estimativas de probabilidades para cada posto do ranking de tratamentos.

Tabela 19- Ranking de probabilidades para o desfecho: taxa de recaída

Tratamento	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6
<b>Azatioprina</b>	0,01	0,07	0,22	0,38	0,31	0,02
<b>Ciclofosfamida</b>	0,21	0,23	0,16	0,11	0,23	0,06
<b>Metotrexato</b>	0,01	0,01	0,02	0,03	0,07	0,86
<b>Micofenolato</b>	0,49	0,25	0,12	0,07	0,06	0,01
<b>Placebo</b>	0,25	0,28	0,17	0,11	0,15	0,04
<b>Rituximabe</b>	0,03	0,16	0,32	0,31	0,16	0,02

A classificação da probabilidade com base no SUCRA revelou que o micofenolato pode ter a maior probabilidade de ser a melhor terapia (rank 1) para infecções graves, seguido de placebo, ciclofosfamida, rituximabe, azatioprina e metotrexato (Figura 13), mas a evidência é muito incerta.

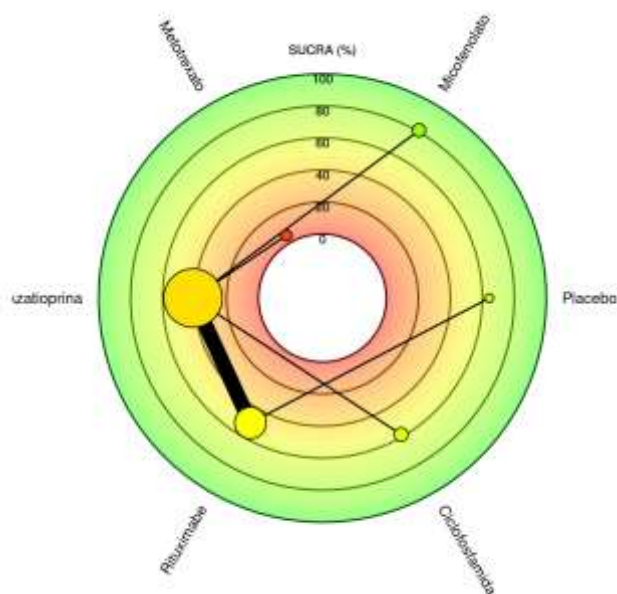


Figure 13. Ranking e SUCRA para o desfecho: infecções graves.

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência foi avaliada pela abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) para network meta-análise (64) para cada desfecho relatado nos estudos. Para interpretar a magnitude dos efeitos absolutos e julgar a imprecisão, pré-especificamos limiares de decisão baseados em diferenças absolutas de risco por 100 pacientes: aproximadamente 5 eventos por 100 (efeito pequeno), 25 por 100 (moderado) e 40 por 100 (grande) tanto para benefício quanto para dano. O resumo dos resultados se encontra nas tabelas 20 a 24.

Relatório preliminar

Tabela 20- Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE. Desfecho: Taxa de recaída.

Tratamento	Número de participantes (estudos)	Risco sem o tratamento*	Estimativa de efeito relativo da metanálise em rede comparado com placebo RR (ICr 95%)	Diferença absoluta de risco (ICr 95%)	SUCRA***	Certeza na evidência
<b>Rituximabe</b>	192 participantes (3 estudos)	25,5 por 100	0,14 (0,01, a 0,7)	-21,96 (-25,27 a -7,66)	84,63	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
<b>Azatioprina</b>	362 participantes (5 estudos)	25,5 por 100	0,21 (0,02 a 1,24)	-20,14 (-24,99 a 6,12)	53,00	⊕⊕○○ Baixa <sup>b, c</sup>
<b>Ciclofosfamida</b>	99 participantes (2 estudos)	25,5 por 100	0,15 (0,01, a 1,35)	21,67 (25,24 a 8,93)	71,74	⊕⊕○○ Baixa <sup>b, c</sup>
<b>Metotrexato</b>	84 participantes (2 estudos)	25,5 por 100	0,19 (0,01 a 1,56)	-20,65 (-25,27 a 14,25)	56,98	⊕○○○ Muito Baixa <sup>b, d</sup>
<b>Micofenolato</b>	76 participantes (1 estudo)	25,5 por 100	0,3 (0,02 a 2,54)	-17,85 (-24,99 a 39,27)	28,83	⊕○○○ Muito Baixa <sup>b, d</sup>

RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de Credibilidade;

<sup>a</sup> Reduzido um nível de confiança na evidência, devido a grave imprecisão nas estimativas (ICr cruza um limiar)

<sup>b</sup> Nenhuma intransitividade detectada ao considerar os loops de primeira e segunda ordem dominantes da comparação direta que contribui com a estimativa da indireta.

<sup>c</sup> Reduzido dois níveis de confiança na evidência, devido a muito grave imprecisão nas estimativas (ICr cruza dois limiares)

<sup>d</sup> Reduzido três níveis de confiança na evidência, devido a extremamente grave imprecisão nas estimativas (ICr cruza três limiares)

\* Risco calculado a partir das taxas de evento no grupo placebo.

\*\* Foram considerados os limiares de 5%, 25%, 40%, para efeitos de magnitude pequena, moderada e grande, respectivamente

\*\*\* SUCRA é um resumo da distribuição de classificação, que pode ser interpretada como a proporção estimada de tratamentos piores que o tratamento de interesse. Deve ser interpretado considerando a certeza da evidência correspondente para cada resultado e quão próximos estão os valores em todos os tratamentos (62).

Tabela 21 - Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE. Desfecho: Taxa de adesão.

Tratamento	Número de participantes (estudos)	Risco sem o tratamento*	Estimativa de efeito relativo comparado com azatioprina (RR, IC 95%)	Diferença absoluta de risco (Icr 95%)	SUCRA	Certeza na evidência
<b>Rituximabe</b>	170 participantes (1 estudo)	92 por 100	1,04 (0,96 a 1,12)	3,68 (-3,68 a 11,04)	NA	⊕⊕○○ Baixa <sup>a, b</sup>

RR: Risco relativo; IC: Intervalo de Confiança; NA: Não se aplica

\* Nenhum estudo com o comparador observação clínica ou placebo foi encontrado para este desfecho.

\*\* Foram considerados os limiares de 5%, 25%, 40%, para efeitos de magnitude pequena, moderada e grande, respectivamente

<sup>a</sup>Reduzido um nível de confiança na evidência, devido a graves limitações metodológicas no estudo incluído (estudo com algumas preocupações quanto a desvios da intervenção planejada)

<sup>b</sup>Reduzido um nível de confiança na evidência, devido a grave imprecisão na estimativa (IC cruza um limiar)

Relatório Preliminar

Tabela 22. Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE. Desfecho: Qualidade de vida.

Evidência da meta-análise em rede			
Desfecho: Qualidade de vida			
Número de estudos: 4 ensaios clínicos randomizados			
Número de participantes: 479			
Tratamento	Número de participantes (estudos)	Comentários	Certeza na evidência
<b>Rituximabe vs. Azatioprina</b>	285 participantes (2 estudos)	Em apenas um estudo, houve ligeira melhora do escore de componente mental do SF-36 no grupo azatioprina (+4,23 pontos, p=0,041) em comparação com rituximabe no mês 24, sem melhora no componente físico. No segundo estudo, não houve diferenças relevantes entre os grupos.	⊕○○○ Muito baixa <sup>a, b</sup>
<b>Rituximabe vs. Placebo</b>	97 participantes (1 estudo)	Não houve diferenças relevantes entre os grupos de estudo.	⊕⊕○○ Baixa <sup>b</sup>
<b>Azatioprina vs Metotrexato</b>	41 participantes (1 estudo)	Não houve diferenças relevantes entre os grupos de estudo.	⊕○○○ Muito baixa <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Reduzido um nível de confiança na evidência, devido a graves limitações metodológicas nos estudos incluídos (estudo com algumas preocupações quanto a desvios da intervenção planejada)

<sup>b</sup>Reduzido dois níveis de confiança na evidência, devido a muito grave imprecisão na estimativa (poucos estudos e tamanho ótimo da informação não atingido)

Tabela 23 - Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE. Desfecho: Efeitos adversos graves.

Tratamento	Número de participantes (estudos)	Risco sem o tratamento*	Estimativa de efeito relativo da metanálise em rede comparado com placebo (RR, ICr 95%)	Diferença absoluta de risco (Icr 95%)	SUCRA***	Certeza na evidência
<b>Rituximabe</b>	192 participantes (3 estudos)	38,3 por 100	1,1 (0,28, 4,35)	3,83 (-27,58 a 128,31)	54,08	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>
<b>Azatioprina</b>	362 participantes (5 estudos)	38,3 por 100	1,32 (0,23, 7,1)	12,26 (-29,49 a 233,63)	39,79	⊕○○○ Muito Baixa <sup>b, c</sup>
<b>Ciclofosfamida</b>	79 participantes (1 estudo)	38,3 por 100	0,94 (0,07, 11,34)	-2,3 (-35,62 a 396,02)	59,10	⊕○○○ Muito baixa <sup>b, c</sup>
<b>Metotrexato</b>	63 participantes (1 estudo)	38,3 por 100	8,86 (0,49, 290,78)	301,04 (-19,53 a 1075,57)	5,22	⊕○○○ Muito baixa <sup>b, c</sup>
<b>Micofenolato</b>	76 participantes (1 estudo)	38,3 por 100	0,47 (0,04, 5,35)	-20,3 (-36,77 a 166,61)	83,13	⊕○○○ Muito Baixa <sup>b, c</sup>

RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de Credibilidade

<sup>a</sup>. Reduzido dois níveis de confiança na evidência, devido a muito grave imprecisão nas estimativas (poucos eventos e ICr cruza dois limiares)

<sup>b</sup> Nenhuma intransitividade detectada ao considerar o loop de primeira ordem dominante da comparação direta que contribui com a estimativa da indireta, quando aplicável

<sup>c</sup> Reduzido três níveis de confiança na evidência, devido a imprecisão extremamente grave nas estimativas (ICr cruza três limiares)

\* Risco calculado a partir das taxas de evento no grupo placebo.

\*\* Foram considerados os limiares de 5%, 25%, 40%, para efeitos de magnitude pequena, moderada e grande, respectivamente

\*\*\* SUCRA é um resumo da distribuição de classificação, que pode ser interpretada como a proporção estimada de tratamentos piores que o tratamento de interesse. Deve ser interpretado considerando a certeza da evidência correspondente para cada resultado e quão próximos estão os valores em todos os tratamentos (62).

Tabela 24 - Resumo dos resultados, de acordo com a abordagem GRADE. Desfecho: Infecções graves.

Tratamento	Número de participantes (estudos)	Risco sem o tratamento*	Estimativa de efeito relativo da metanálise em rede comparado com placebo (RR, ICr 95%)	Diferença absoluta de risco (ICr 95%)	SUCRA***	Certeza na evidência
<b>Rituximabe</b>	192 participantes (3 estudos)	8,5 por 100	1,46 (0,25, 8,89)	3,91 (-6,37 a 67,07)	50,36	⊕○○○ Muito Baixa <sup>a, b</sup>
<b>Azatioprina</b>	362 participantes (5 estudos)	8,5 por 100	1,69 (0,23, 13,03)	5,87 (-6,37 a 102,26)	40,55	⊕○○○ Muito Baixa <sup>a, b</sup>
<b>Ciclofosfamida</b>	20 participantes (1 estudo)	8,5 por 100	1,19 (0,07, 20,57)	1,62 (-7,9 a 166,35)	58,07	⊕○○○ Muito Baixa <sup>a, b</sup>
<b>Metotrexato</b>	84 participantes (2 estudos)	8,5 por 100	10,43 (0,49, 453,56)	80,16 (-4,33 a 3846,76)	5,66	⊕○○○ Muito Baixa <sup>a, b</sup>
<b>Micofenolato</b>	76 participantes (1 estudo)	8,5 por 100	0,62 (0,04, 9,09)	-3,23 (-8,16 a 68,77)	80,17	⊕○○○ Muito Baixa <sup>a, b</sup>

RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de Credibilidade

<sup>a</sup>. Reduzido três níveis de confiança na evidência, devido a imprecisão extremamente grave nas estimativas (ICr cruza três limiares)

<sup>b</sup> Nenhuma intransitividade detectada ao considerar os loops de primeira e segunda ordem dominantes da comparação direta que contribui com a estimativa da indireta, quando aplicável.

\* Risco calculado a partir das taxas de evento no grupo placebo.

\*\* Foram considerados os limiares de 5%, 25%, 40%, para efeitos de magnitude pequena, moderada e grande, respectivamente

\*\*\*SUCRA é um resumo da distribuição de classificação, que pode ser interpretada como a proporção estimada de tratamentos piores que o tratamento de interesse. Deve ser interpretado considerando a certeza da evidência correspondente para cada resultado e quão próximos estão os valores em todos os tratamentos (62).

## 8. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Por meio da comparação de múltiplos medicamentos atualmente disponíveis, verificou-se que há moderada certeza de evidência que indica que o rituximabe provavelmente reduz a taxa de recaída em pacientes com vasculite ANCA-associada que necessitam de tratamento de manutenção. Evidências de baixa certeza sugerem que o uso do rituximabe pode não apresentar taxa de adesão diferente. Além disso, evidências de baixa a muito baixa certeza indicam que pode haver pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida entre usar rituximabe e placebo, ou rituximabe e azatioprina ou azatioprina e metotrexato na incidência de efeitos adversos graves e infecções graves, mas a evidência é muito incerta. Adicionalmente, as estimativas provenientes da metanálise em rede sugerem que, em comparação ao placebo, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida e micofenolato de mofetila podem estar associados a reduções na taxa de recaída, porém com intervalos de credibilidade amplos refletindo elevada imprecisão e baixa a muito baixa certeza da evidência. Para o desfecho de efeitos adversos graves, as estimativas para esses medicamentos também apresentaram ampla incerteza, com intervalos compatíveis tanto com aumento quanto com redução de eventos.

Sendo assim, os achados dessa revisão sistemática sugerem eficácia na terapia de manutenção com o uso do rituximabe, apesar da necessidade de ensaios maiores e de longo prazo para ratificar estes resultados.

Embora provenientes de desfecho substituto e de estudos clínicos que podem ter a tendência a apresentar pacientes com maior propensão a aderência, evidências indiretas sugerem que a taxa de adesão ao tratamento de manutenção com rituximabe é alta e pode não ser diferente daquelas verificadas com outros medicamentos. Apesar disso, a variabilidade na importância dada aos desfechos sob a perspectiva do paciente pode influenciar na aceitabilidade e implementação efetiva da intervenção.

## 9. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em 25 de novembro de 2025 foram realizadas buscas complementares em repositórios de agências internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canada's drug and Health Technology Agency* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e sociedades médicas internacionais. Detalhes adicionais a respeito das recomendações de agências internacionais de ATS se encontram na Tabela 25.

Relatório preliminar

Tabela 25 - 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	5	<i>Esta avaliação foi descontinuada em 08/01/2024.</i>	<i>Avaliar a eficácia clínica e a relação custo-benefício do rituximabe dentro da sua autorização de comercialização para o tratamento de manutenção da vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos. Descontinuado.</i>
CDA-AMC	1	-	-
SMC	1	-	-
EULAR (63)	-	2022	<p><i>"Para a manutenção da remissão da Granulomatose com Poliangiite (GPA) e da Poliangiite Microscópica (MPA), após a indução da remissão com rituximabe ou ciclofosfamida, recomendamos o tratamento com rituximabe. Azatioprina ou metotrexato podem ser considerados como alternativas."</i></p> <p><i>Esta recomendação foi alterada no sentido de favorecer o rituximabe, tendo em vista os resultados consistentes de dois ECRs de alta qualidade, confirmando uma maior eficácia do rituximabe em comparação com azatioprina (RITAZAREM e MAINRITSAN3 trials)</i></p>
American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline (64)		2021	<p><i>"Para pacientes com GPA/MPA graves cuja doença entrou em remissão após tratamento com ciclofosfamida ou rituximabe, recomendamos condicionalmente o tratamento com rituximabe em vez de metotrexato ou azatioprina para manutenção da remissão."</i></p>
Canadian Vasculitis Research Network (65)		2020	<p><i>"Em pacientes com GPA ou MPA que receberam terapia de indução com CYC ou RTX, o RTX (infusões a cada 4-6 meses) é recomendado como terapia de manutenção de primeira linha (Categoria 1B, Força A)."</i></p>

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em adultos com vasculite ANCA associada, há evidências diretas e indiretas de moderada certeza provenientes de 7 ensaios clínicos randomizados que indicam que o rituximabe provavelmente reduz a taxa de recaída quando comparado com placebo. Pode haver pequena ou nenhuma diferença na taxa de adesão entre rituximabe e azatioprina e pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida entre usar rituximabe e placebo, ou rituximabe e azatioprina ou azatioprina e metotrexato. Também pode haver pouca ou nenhuma diferença com o uso do rituximabe na incidência de infecções graves e efeitos adversos graves, embora a evidência a este respeito seja muito incerta. Para azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida e micofenolato de mofetila, as estimativas também sugerem possível redução de recaídas quando comparadas ao placebo, porém com baixa ou muito baixa certeza da evidência e ampla imprecisão.

Com relação às sociedades internacionais, estas recomendam o rituximabe para o tratamento de manutenção das vasculites ANCA-associadas. Assim, o rituximabe pode ser uma solução terapêutica para pacientes com vasculite ANCA-associada, visando prevenir recaídas destes pacientes.

Relatório preliminar

## 12. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 12.1 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

#### 12.1.1 Introdução

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental advinda de comparações entre tratamentos rituximabe, azatioprina, metotrexato e melhor tratamento.

Para a análise foi elaborado um modelo econômico de custo-efetividade em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (82). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022*. Os principais aspectos da análise de custo-efetividade estão sumarizados no Quadro 1.

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

<b>População-alvo</b>	Pacientes com vasculite ANCA-associadas com indicação de tratamento de manutenção
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Intervenção</b>	Rituximabe, azatioprina ou metotrexato
<b>Comparador</b>	observação (sem intervenção ativa)
<b>Horizonte temporal</b>	10 anos
<b>Medidas de efetividade</b>	Eventos adversos evitados e sobrevida livre de recaída
<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos médicos
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custos e desfechos de efetividade
<b>Modelo escolhido</b>	Árvore de decisão
<b>Análise de sensibilidade</b>	Probabilística multivariada

Fonte: elaboração própria.

#### 12.1.2 Métodos

##### 12.1.2.1 População de estudo

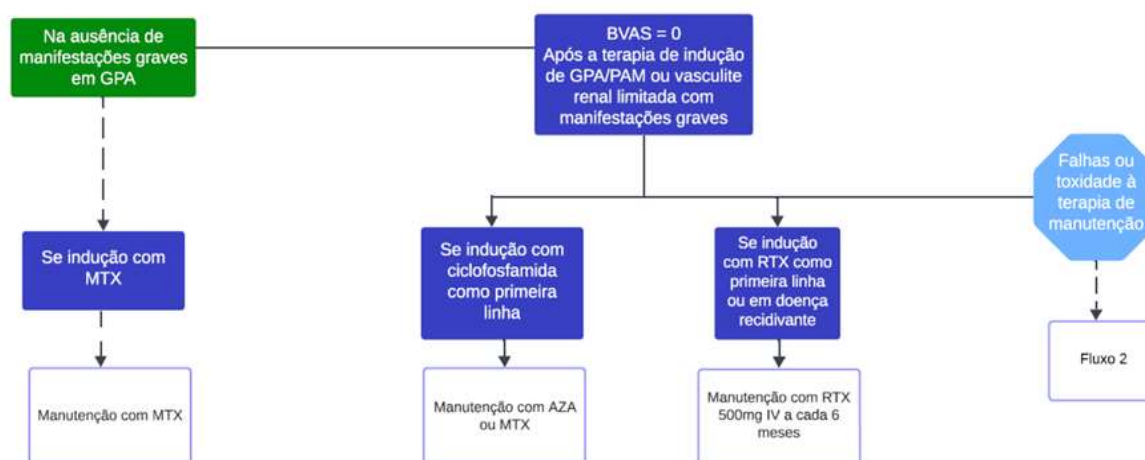
A população estudada consiste em pacientes adultos (com idade superior a 18 anos) diagnosticados com vasculites associadas ao ANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilos) e com indicação de tratamento de manutenção.

Esses pacientes podem iniciar a terapia de indução utilizando ciclofosfamida EV ou rituximabe. Posteriormente, a terapia de manutenção será definida de acordo com o esquema de indução: caso a terapia inicial tenha sido realizada com ciclofosfamida EV, a manutenção será feita com azatioprina ou metotrexato; caso a terapia inicial tenha sido realizada com rituximabe, a manutenção será continuada com rituximabe.

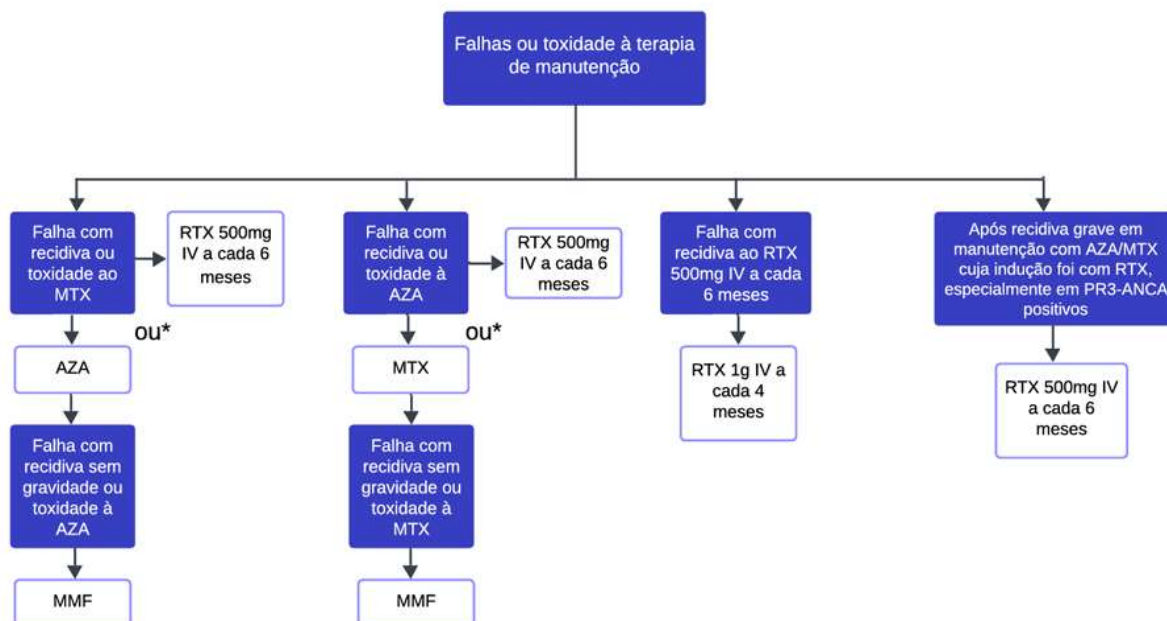
Esse fluxo terapêutico, elaborado por um especialista, está detalhado no fluxograma apresentado na Figura 11. Os pacientes que apresentaram falhas ou toxicidade com azatioprina, rituximabe e metotrexato não foram incluídos nesta análise por falta de dados epidemiológicos (fluxo 2).

No entanto, os custos dessas terapias em segunda linha de tratamento após a remissão inicial foram considerados. Para os pacientes que apresentassem recaída com a utilização de rituximabe IV 500 mg, precisariam utilizar rituximabe IV 1 g a cada 4 meses, em 2 anos. Os pacientes que apresentassem recaída com a utilização de azatioprina precisariam utilizar metotrexato por 24 meses. E por fim, os pacientes que apresentassem recaída com a utilização de metotrexato precisariam utilizar azatioprina por 24 meses.

**Fluxo 1.**



## Fluxo 2.



\* OU indica que, em caso de recidiva não grave e sem falha ao outro agente não biológico, este pode ser considerado como alternativa à terapia de manutenção antes de iniciar o RTX.

Figure 14. Fluxograma de tratamento de pacientes com vasculite associada a ANCA.

Fonte: Elaboração própria.

### 12.1.2.2 Perspectiva

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

### 12.1.2.3 Intervenções e Comparador

As intervenções propostas para a análise foram rituximabe, azatioprina e metotrexato. Conforme estabelecido no fluxograma apresentado (Figura 11), elaborado pelo médico especialista consultado, e seguindo as recomendações da Liga Pan-Americana de Reumatologia, esses medicamentos foram considerados como opções de primeira linha para a terapia de manutenção, alinhando-se à prática clínica (83). Por essa razão, a análise foi conduzida contemplando essas alternativas terapêuticas.

Os esquemas de administração adotados foram baseados nos ensaios clínicos analisados e estão descritos a seguir, considerando o peso médio de 70kg:

- Rituximabe: 500 mg por via intravenosa a cada 6 meses, por um período de 18 meses (25,26);
- Azatioprina: 2 mg/kg/dia por via oral, por um período de 12 meses (44-47);
- Metotrexato: 0,3 mg/kg/semana por via intravenosa, com aumento progressivo de 2,5 mg até atingir 25 mg/semana, por um período de 12 meses (44-47).

Considerou como manejo atual apenas a estratégia de observação (sem intervenção ativa) uma vez que, atualmente, não existe um tratamento de manutenção formalmente estabelecido para esses pacientes.

#### 12.1.2.4 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

O tempo máximo de seguimento (follow-up) dos estudos incluídos foi de 10 anos para o tratamento com rituximabe e de 4 anos para as terapias com azatioprina e metotrexato. De acordo com a opinião do especialista, na prática clínica, a decisão sobre a manutenção ou suspensão da terapia de manutenção é individualizada e definida pelo médico assistente, sendo que, em alguns casos, a descontinuação do tratamento não é viável.

Dessa forma, com o objetivo de garantir maior aderência à evidência disponível e evitar extrapolações não suportadas por dados, adotou-se um horizonte temporal máximo de 10 anos, correspondente ao maior período de acompanhamento reportado por Charles et al. (2020) no estudo com rituximabe. Para as análises referentes à azatioprina e ao metotrexato, foram utilizados os dados de Puechal et al. (2016), enquanto as estimativas para rituximabe e placebo foram obtidas por meio da extrapolação dos resultados (25,26,44-46).

Conforme as Diretrizes Metodológicas de AE do MS, aplicou-se uma taxa de desconto de 5% em cada ciclo nos custos e na efetividade (82).

#### 12.1.2.5 Desfechos em saúde

Os desfechos empregados na análise foram eventos adversos evitados e sobrevida livre de recaída (remissão).

Os pacientes que permanecem livres de progressão da doença são considerados em estágio de remissão da doença.

Na tabela 26, são apresentados os valores de utilidade utilizados no modelo.

Tabela 26- Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
População atendida pelo SUS	0,75	Beta	PNS,2022
Prevalência ANCA	0,000009	Beta	PCDT preliminar

			ANCA (84)
Proporção de pacientes em uso de terapia de manutenção	0,50	Beta	Opinião de especialista
Eventos Adversos evitados Rituximabe	0,76	Beta	Charles et al. (2020)
Eventos Adversos evitados metotrexato	0,44	Beta	Puechal et al. (2016)
Eventos adversos evitados azatioprina	0,48	Beta	Puechal et al. (2016)
EA evitados manejo atual (sem tratamento)	0,70	Beta	Charles et al.(2020)
Recadas evitadas (remissão) - metotrexato	0,34	Beta	Puechal et al. (2016)
Recadas evitadas (remissão) -azatioprina	0,26	Beta	Puechal et al. (2016)
Recadas evitadas (remissão) - Rituximabe	0,61	Beta	Charles et al.(2020)
Recadas evitadas (remissão) – manejo atual	0,31	Beta	Charles et al.(2020)

**Fonte:** elaboração própria. Legenda: SUS: Sistema Único de Saúde; ANCA: Anticorpos Anticítolasma de Neutrófilos.

#### 12.1.2.6 Mensuração e valoração de custos

As estimativas referentes aos custos diretos médicos compreenderam a identificação, a mensuração e a valoração dos recursos utilizados. Os preços de aquisição dos medicamentos foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS) e os custos foram calculados considerando a posologia apresentada nos ensaios clínicos Charles et al. (2020) e WEGENT (25,26,44-49)

Os exames e acompanhamento médicos estabelecidos para os pacientes em manutenção foram retirados do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) preliminar de ANCA, e os custos foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (85).

O rituximabe é comercializado em caixas contendo 1 ou 2 frascos de 10 mL cada (100 mg/10 mL), na forma farmacêutica intravenosa. Para a posologia indicada, são necessários 5 frascos por dose de tratamento, totalizando 20 frascos ao longo de 2 anos de terapia.

A azatioprina é apresentada em caixas com 200 comprimidos de 50 mg. Considerando a posologia estipulada e um peso corporal médio de 70 kg, são necessários aproximadamente 3 comprimidos por dia, totalizando cerca de 2.190 comprimidos ao longo de 2 anos de tratamento.

O metotrexato é disponibilizado em frascos de 2 mL com concentração de 25 mg/mL. Para a posologia indicada, na primeira semana de tratamento é necessário 1 frasco. Para o tratamento completo, estima-se o uso de 52 frascos, considerando o aumento gradual da dose. Nesta análise, considera-se que o frasco utilizado é multidose, permitindo o fracionamento do conteúdo para evitar desperdícios.

Na tabela 27 são apresentados os custos utilizados no modelo

Tabela 27- Custos utilizados no modelo.

Procedimento	Custo unitário	Quantidade	Custo total	Fonte	Código	TOTAL
<b>Monitoramento ANCA remissão</b>						
Consulta médica em fase de remissão (consultas a cada 3 meses)	R\$ 28,00 <sup>a</sup>	4	R\$ 112,00	SIGTAP	03.01.01.030-7	<b>R\$ 327,38</b>
<b>Exames laboratoriais</b>						
Hemograma completo	R\$ 11,51 <sup>a</sup>	4	R\$ 46,03	SIGTAP	02.02.02.038-0	
Dosagem de creatinina	R\$ 5,18 <sup>a</sup>	4	R\$ 20,72	SIGTAP	02.02.01.031-7	
Dosagem transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	R\$ 5,63 <sup>a</sup>	4	R\$ 22,51	SIGTAP	02.02.01.064-3	
Dosagem transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	R\$ 5,63 <sup>a</sup>	4	R\$ 22,51	SIGTAP	02.02.01.065-1	
Dosagem gama-glutamil transferase (gama GT)	R\$ 9,83 <sup>a</sup>	4	R\$ 39,31	SIGTAP	02.02.01.046-5	
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 10,36 <sup>a</sup>	4	R\$ 41,44	SIGTAP	02.02.05.001-7	
Proteinúria de 24 horas	R\$ 5,71 <sup>a</sup>	4	R\$ 22,85	SIGTAP	02.02.05.011-4	
<b>Monitoramento ANCA recaída</b>						
Consulta médica em fase da doença ativa - recaída (consultas mensais)	R\$ 28,00 <sup>a</sup>	12	R\$ 336,00	SIGTAP	03.01.01.030-7	<b>R\$ 1.606,98</b>
<b>Exames laboratoriais</b>						
Hemograma	R\$ 11,51 <sup>a</sup>	12	R\$ 138,10	SIGTAP	02.02.02.038-0	
Dosagem de creatinina	R\$ 5,18 <sup>a</sup>	12	R\$ 62,16	SIGTAP	02.02.01.031-7	
Dosagem transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	R\$ 5,63 <sup>a</sup>	12	R\$ 67,54	SIGTAP	02.02.01.064-3	
Dosagem transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	R\$ 5,63 <sup>a</sup>	12	R\$ 67,54	SIGTAP	02.02.01.065-1	
Dosagem gama-glutamil transferase (gamaGT)	R\$ 9,83 <sup>a</sup>	12	R\$ 117,94	SIGTAP	02.02.01.046-5	

Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 10,36 <sup>a</sup>	12	R\$ 124,32	SIGTAP	02.02.05.001-7	
Proteinúria de 24 horas	R\$ 5,71 <sup>a</sup>	12	R\$ 68,54	SIGTAP	02.02.05.011-4	
Tomografia computadorizada de seios paranasais	R\$ 242,90 <sup>a</sup>	1	R\$ 242,90	SIGTAP	02.06.01.004-4	
Tomografia computadorizada de tórax	R\$ 381,95 <sup>a</sup>	1	R\$ 381,95	SIGTAP	02.06.02.003-1	
Monitoramento Rituximabe						
Dosagem sérica de IgG	R\$ 0,00 <sup>a</sup>	4	R\$ 0,00	SIGTAP	02.02.03.017-2	R\$ 0,00
Dosagem sérica de IgG	R\$ 0,00 <sup>a</sup>	12	R\$ 0,00	SIGTAP	02.02.03.017-2	R\$ 0,00
Manejo atual para manutenção						
Manejo atual para manutenção	R\$ 0,00	12	R\$ 0,00			R\$ 0,00
Rituximabe IV 500mg a cada 6 meses	R\$ 3.333,40 <sup>b</sup>	2	R\$ 6.666,80	BPS, 2025		<b>R\$ 6.666,80</b>
Azatioprina oral (2mg/kg/dia)	R\$ 87,60 <sup>c</sup>	1	R\$ 87,60	BPS, 2025		<b>R\$ 87,60</b>
Metotrexato IV (0,3mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 527,80 <sup>d</sup>	1	R\$ 527,80	BPS, 2025		<b>R\$ 527,80</b>
Tratamento Recaída Rituximabe						
Rituximabe IV 1g a cada 4 meses	R\$ 6.666,80 <sup>e</sup>	3	R\$ 20.000,40	BPS, 2025		<b>R\$ 20.000,40</b>
Tratamento Recaída Azatioprina						
Metotrexato IV (0,3mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 527,80 <sup>d</sup>	1	R\$ 527,80	BPS, 2025		<b>R\$ 527,80</b>
Tratamento Recaída Metotrexato						
Azatioprina oral (2mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 87,60 <sup>c</sup>	1	R\$ 87,60	BPS, 2025		<b>R\$ 87,60</b>
Tratamento de eventos adversos graves						
Hospitalização por infecções graves em dias	R\$ 20,06 <sup>a</sup>	5	R\$ 100,30	SIGTAP	08.02.01.019-9	R\$ 100,30

**Fonte:** elaboração própria; Nota:<sup>a</sup>Valor aplicado à taxa de correção de 2,8; <sup>b</sup>Valor tratamento em 6 meses;<sup>c</sup>Valor do tratamento em 1 ano; <sup>d</sup>Valor do tratamento em 2 anos (ano 1 = 186 frascos; ano 2= 26 frascos); <sup>e</sup>Valor tratamento em 4 meses.

#### *12.1.2.7 Moeda, data de preços e conversões*

A análise foi realizada utilizando o real (R\$) como moeda de referência, com os valores baseados em dados coletados em março de 2025. Não foi necessária a realização de conversões monetárias, visto que todos os custos e dados financeiros utilizados já estavam expressos na moeda local.

#### *12.1.2.8 Racional e descrição do modelo*

O modelo foi estruturado por meio de uma árvore de decisão. Esta estrutura foi escolhida uma vez que não foram encontrados dados epidemiológicos suficientes para estimar as probabilidades de transição entre os estados de remissão para morte e recaída para morte nos medicamentos comparados, o que viabilizaria um modelo de Markov.

Os pacientes com vasculite associada ao ANCA possuem as seguintes opções de tratamento para a terapia de manutenção: rituximabe, azatioprina e metotrexato. A escolha do tratamento segue as diretrizes da Liga Pan-Americana de Reumatologia. Devido à ausência de uma terapia de manutenção padronizada para esses pacientes e considerando a indisponibilidade de medicamentos específicos no sistema público de saúde, para o manejo atual de tratamento foi considerada a observação (sem tratamento ativo) como comparador na análise.

Foram utilizados os dados do ensaio clínico randomizado publicado por Charles et al. (2020), que avaliou o uso de rituximabe como terapia de manutenção após a indução com rituximabe, em comparação ao placebo. Esse estudo forneceu os dados para a realização da extrapolação para o horizonte temporal de 10 anos. Para os medicamentos azatioprina e metotrexato o ensaio clínico WEGENT (44-49) foi utilizado, que avaliou a comparação entre essas duas medicações.

Por fim, foram considerados quatro braços principais: manejo atual/observação, rituximabe, azatioprina e metotrexato. Esses medicamentos foram escolhidos como opções de primeira linha para o tratamento de manutenção em pacientes com vasculite associada ao ANCA, com base na experiência clínica dos especialistas e nas recomendações da Liga Pan-americana de Reumatologia.

Dentro de cada braço de tratamento, os pacientes poderiam seguir diferentes trajetórias clínicas: a) recaída da doença ou manutenção da remissão; b) Tanto os pacientes com recaída quanto os com manutenção da remissão poderiam desenvolver eventos adversos graves (infecções foram consideradas o principal evento adverso grave associado ao uso dos medicamentos) ou não desenvolver eventos adversos graves. Essa estrutura permitiu avaliar os desfechos clínicos e econômicos associados a cada alternativa de tratamento, considerando as probabilidades de eventos adversos graves, recaídas e remissões, conforme os dados extraídos dos ensaios.

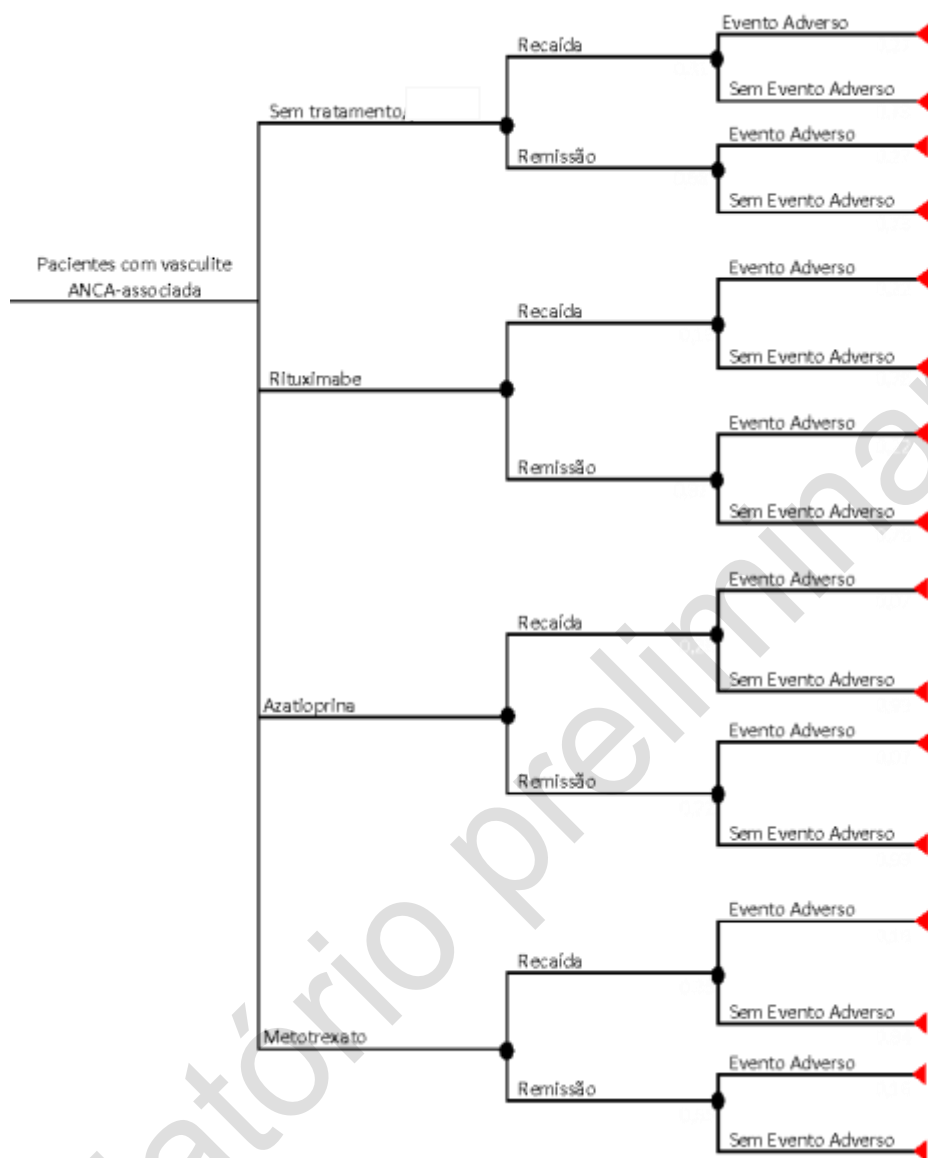


Figura 15. Árvore de decisão.

#### 12.1.2.9 Pressupostos do modelo

Todos os pacientes considerados na análise encontram-se no estado de remissão, uma vez que já passaram pela terapia de indução e estão em uso de terapia de manutenção.

Pacientes com indução por rituximabe continuam utilizando rituximabe 500 mg a cada 6 meses como terapia de manutenção. Esses pacientes podem desenvolver eventos adversos graves ou não graves relacionados à terapia, permanecendo em estado de remissão ou evoluindo para recaída.

Pacientes com indução por ciclofosfamida utilizam azatioprina ou metotrexato como terapia de manutenção. Esses pacientes também podem passar pelos mesmos estados descritos anteriormente (remissão, recaída ou eventos adversos).

Em caso de recaída, a terapia de manutenção é ajustada conforme indicado na Figura 11:

- Pacientes em uso de rituximabe como terapia de manutenção, ao apresentarem recaída, utilizam rituximabe 1 g;
- Pacientes em recaída enquanto utilizavam azatioprina passam a utilizar metotrexato;
- Pacientes em recaída enquanto utilizavam metotrexato passam a utilizar azatioprina.

As probabilidades associadas a cada evento foram extraídas dos ensaios clínicos originais MAINRITSAN3 (25,26) e Puechal et al. (2016) (44-46) A análise desses estudos demonstrou que a maioria dos eventos adversos graves estava relacionada a infecções. Assim, as infecções foram consideradas o principal evento adverso grave associado ao uso dos medicamentos.

Para representar os custos relacionados a essas complicações, foi estimado um gasto médio com hospitalização de 10 dias, abrangendo as diversas possibilidades de infecções que esses pacientes poderiam apresentar (47,83). Os eventos adversos não foram considerados como motivo para a interrupção do tratamento, conforme os dados apresentados nos estudos e o parecer do especialista médico consultado. A interrupção da terapia foi considerada apenas em casos de falha por recidiva da doença ou toxicidade do medicamento.

#### *12.1.2.10 Extrapolação dos dados de sobrevida livre de recaída (remissão)*

Para a extrapolação dos dados de sobrevida livre de recaída do estudo MAINRITSAN3 (rituximabe versus placebo) (25,26), que apresentava seguimento de apenas 28 meses, foi aplicada a metodologia de Hoyle & Henley (86). Esta abordagem permite estimar os benefícios de longo prazo a partir dos dados disponíveis de curto prazo, através do ajuste de distribuições paramétricas aos dados de sobrevida observados.

O processo de extrapolação seguiu as seguintes etapas: 1. Extração dos dados de sobrevida livre de recaída e número de pacientes em risco a partir das curvas de Kaplan-Meier do estudo MAINRITSAN3 (25,26); 2. Reconstrução dos dados individuais de pacientes a partir dos dados agregados de Kaplan-Meier; 3. Ajuste de diferentes distribuições paramétricas (Weibull, exponencial, log-logística, log-normal e Gompertz) aos dados reconstruídos; 4. Seleção da melhor distribuição para cada grupo de tratamento com base no critério de informação de Akaike (AIC) e na plausibilidade clínica; 5. Extrapolação das curvas de sobrevida para o horizonte temporal de 10 anos.

Para o rituximabe, a distribuição log-normal apresentou o melhor ajuste, enquanto para o manejo atual/observação, a distribuição Gompertz foi selecionada. Estas distribuições foram escolhidas por apresentarem o melhor equilíbrio entre ajuste estatístico aos dados observados e plausibilidade clínica para a extrapolação de longo prazo.

Para azatioprina e metotrexato, foram utilizados diretamente os dados de sobrevida livre de recaída em 10 anos do estudo de longo prazo de Puechal et al. (2016), que já apresentava o seguimento necessário para o horizonte temporal da análise (44-46).

#### *12.1.2.11 Análises de sensibilidade*

Foi realizada uma análise de sensibilidade multivariada em relação à Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), utilizando 1.000 iterações para avaliar a robustez dos resultados das alternativas consideradas custo-efetivas em relação aos desfechos analisados. Essa abordagem explora a incerteza nos parâmetros do modelo, garantindo maior confiabilidade e consistência nas conclusões sobre a relação custo-efetividade das intervenções avaliadas.

### **12.1.3 Resultados**

#### *12.1.3.1 Custo-efetividade*

A análise apresentada na Tabela 28 evidencia a avaliação de custo-efetividade das tecnologias para o manejo da vasculite associada a ANCA, considerando custos, eventos adversos evitados e recaídas evitadas.

#### Custos e Custo Incremental


O manejo atual apresenta o menor custo total (R\$ 3.737,90), sendo a base de comparação para as demais tecnologias. Entre os tratamentos analisados, o rituximabe possui o maior custo total (R\$ 118.401,30), seguido da azatioprina (R\$ 13.512,70) e metotrexato (R\$ 6.804,40). O custo incremental é mais elevado para o rituximabe (R\$ 114.663,40), enquanto o metotrexato apresenta um custo incremental de R\$ 3.066,50 e a azatioprina de R\$ 9.804,80.

#### Eventos Adversos Evitados e Incrementais

O rituximabe, com 0,760 eventos adversos evitados, apresenta um ganho incremental de 0,060 em relação ao manejo atual. A azatioprina apresentou 0,476 eventos adversos evitados, e uma perda incremental de -0,224. Já o metotrexato apresenta o menor número de eventos adversos evitados (0,335), com uma perda incremental de -0,256.

#### Recaídas Evitadas e Incrementais

Em termos de recaídas evitadas, o rituximabe se mostra mais eficaz (0,61), com um ganho incremental de 0,296 em relação ao manejo atual. Por outro lado, o metotrexato apresenta uma efetividade de 0,34 recaídas evitadas e um ganho incremental 0,023. A azatioprina apresenta uma redução de efetividade, com 0,26



recaídas evitadas e uma perda incremental de -0,049, indicando pior desempenho em comparação ao manejo atual.

#### Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)

O tratamento com rituximabe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.911.057 por evento adverso evitado e de R\$ 386.855 por recaída evitada, quando comparado às alternativas avaliadas.

A azatioprina apresentou RCEI negativas, correspondentes a -R\$ 43.771 por evento adverso evitado e -R\$ 200.665 por recaída evitada, indicando perda de efetividade incremental em relação ao comparador, ainda que associada a menores custos absolutos.

O metotrexato apresentou uma RCEI de -R\$ 11.978 por evento adverso evitado, também refletindo perda de efetividade incremental, e uma RCEI de R\$ 132.527 por recaída evitada, configurando-se como a tecnologia menos custo-efetiva em relação aos eventos adversos evitados e a mais custo-efetiva em relação a recaída evitada.

Na tabela 29, são apresentados os custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade.

Relatório preliminar

Tabela 28 - Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade.

Comparadores	Custos	Custo incremental	Evento adverso grave evitado	Evento adverso grave evitado incremental	Recaída evitada	Recaída evitada incremental	RCEI EA grave evitado	RCEI recaída evitada
<b>Manejo atual</b>	R\$ 3.737,90		0,700		0,31			
<b>Rituximabe</b>	R\$ 118.401,30	R\$ 114.663,40	0,760	0,060	0,61	0,296	R\$ 1.911.057,14	R\$ 386.854,90
<b>Azatioprina</b>	R\$ 13.542,70	R\$ 9.804,80	0,476	-0,224	0,26	-0,049	-R\$ 43.771,36	-R\$ 200.665,10
<b>Metotrexato</b>	R\$ 6.804,40	R\$ 3.066,50	0,335	-0,256	0,34	0,023	-R\$ 11.978,50	R\$ 132.527,50

Fonte: Elaboração própria. Legenda: EA: Evento adverso.

### 12.1.3.2 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade para o comparador rituximabe para os desfechos RCEI, recaída evitada e evento adverso grave evitado, respectivamente. Após 1000 iterações o resultado é apresentado nas Figuras 16 e 17 a seguir. O metotrexato e a azatioprina não foram considerados custos efetivos, por isso não foram considerados na análise de sensibilidade.

O gráfico de dispersão da análise probabilística de sensibilidade (Figura 16) demonstra a distribuição dos custos e efetividades incrementais do rituximabe em relação ao manejo atual/observação para o desfecho de recaídas evitadas. A maioria dos pontos concentra-se em uma região de custo incremental entre R\$ 100 mil e R\$ 140 mil, com efetividade incremental variando de 0,27 a 0,32.

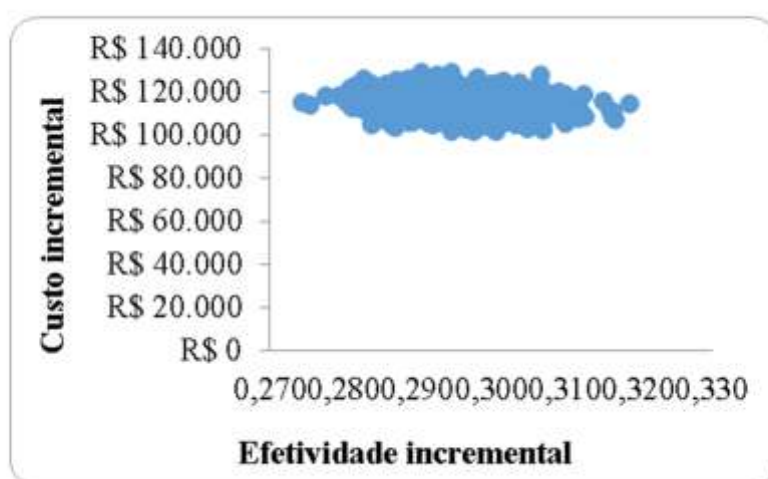


Figure 16. Gráfico da análise de sensibilidade RCEI rituximabe para desfecho recaída evitada.

O gráfico de dispersão da análise probabilística de sensibilidade (Figura 17) demonstra a distribuição dos custos e efetividades incrementais do rituximabe em relação ao manejo atual/observação para o desfecho eventos adversos evitados. A maioria dos pontos concentra-se em uma região de custo incremental entre R\$ 140 mil e R\$ 100 mil, com efetividade incremental variando de 0,045 a 0,080. Essa distribuição demonstra robustez, com variações limitadas e previsíveis em torno do valor médio da RCEI.

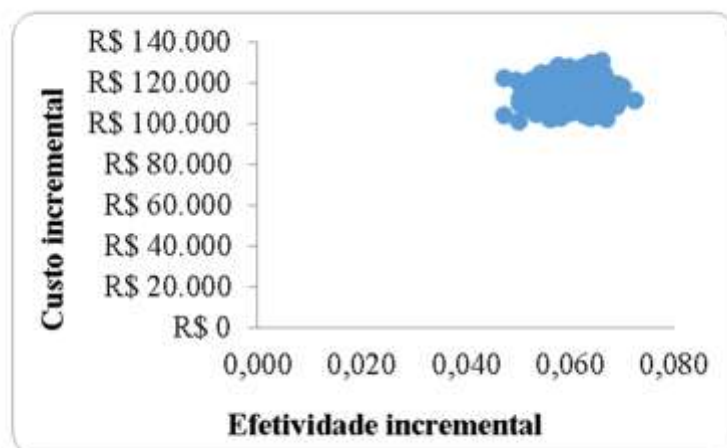



Figura 17. Gráfico da análise de sensibilidade RCEI rituximabe para desfecho evento adverso grave evitado.

### 12.1.3 Conclusões

Na análise econômica, o tratamento com rituximabe apresentou maior efetividade quando comparado ao manejo atual, com incrementos de 0,060 eventos adversos evitados e 0,296 recaídas evitadas, ao custo incremental de R\$ 114.663,40. As razões de custo-efetividade incremental (RCEI) foram estimadas em R\$ 1.911.057,14 por evento adverso evitado e R\$ 386.854,90 por recaída evitada. Embora o rituximabe demonstre superioridade clínica, os valores de RCEI observados são elevados e indicam baixa probabilidade de custo-efetividade dentro dos limiares de disposição a pagar usualmente discutidos na literatura nacional.

A azatioprina, por sua vez, apresentou menor efetividade incremental em relação ao manejo atual/observação, com perda de efetividade tanto para o desfecho de eventos adversos evitados quanto para ( $\Delta = -0,224$  e  $\Delta = -0,049$ ), associada a um custo incremental de R\$ 9.804,80. As RCEI negativas obtidas (-R\$ 43.771,36 por evento adverso evitado e -R\$ 200.665,10 por recaída evitada) caracterizam uma situação de dominação estrita, em que a intervenção é mais cara e menos efetiva do que o comparador. Dessa forma, a azatioprina não pode ser considerada custo-efetiva sob nenhuma perspectiva avaliada.

De maneira semelhante, o metotrexato apresentou perda de efetividade para o desfecho de eventos adversos evitados, com custo incremental de R\$ 3.066,50 e RCEI negativa (-R\$ 11.978,50), configurando igualmente situação de dominação nesse desfecho. Embora tenha demonstrado pequeno ganho incremental em recaídas evitadas ( $\Delta = 0,023$ ), o RCEI correspondente foi estimado em R\$ 132.527,50 por recaída evitada, indicando que, apesar do ganho marginal de efetividade, a relação custo-efetividade permanece desfavorável no cenário analisado.



De forma global, ao se considerar simultaneamente custos e efetividades, observa-se que azatioprina e metotrexato apresentam desempenho econômico inferior ao manejo atual, enquanto o rituximabe, embora mais efetivo, está associado a custos incrementais substanciais. A análise probabilística de sensibilidade reforçou esses achados.

Esta avaliação econômica apresenta algumas limitações: Não foi possível realizar a avaliação com a utilização do modelo de Markov devido à ausência de dados de probabilidades para os estados de transição remissão-morte e recaída-morte. A escolha por uma estratégia mais simples é apropriada quando os dados disponíveis são limitados ou insuficientes para sustentar a complexidade de um modelo de Markov.

A análise conduzida pelo CDA-AMC ilustra bem esse cenário ao avaliar o modelo econômico apresentado pelo patrocinador para estimar a custo-efetividade do avacopan em pacientes com vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA-AV), identificando diversas limitações relevantes. O modelo, baseado em uma estrutura de Markov, foi criticado principalmente pela falta de dados confiáveis sobre as transições entre estados de saúde e pela baixa aderência à prática clínica atual. O CDA-AMC destacou ainda que a complexidade do modelo, que inclui múltiplos estados de transição e ciclos semestrais para cada indução, não era sustentada por dados suficientemente robustos para informar todas as probabilidades de transição (87). Essa lacuna de dados pode comprometer a validade das estimativas de custo-efetividade.

Além disso, há escassez de estudos que demonstrem desfechos para todas as alternativas comparadoras. Assim, foram utilizados dois ensaios clínicos: o MAINRITSAN3 (25,26), que compara a eficácia e segurança do rituximabe com o placebo em terapia de manutenção, e o estudo de Puechal et al. (2016) (44-46) que compara a eficácia e segurança da azatioprina com o metotrexato em terapia de manutenção. Esses ensaios clínicos foram os que mais refletiram a realidade clínica, conforme apresentado no fluxograma. O ensaio clínico de Puechal et al. (2016) (44-46) realizou avaliações por 10 anos, enquanto o ensaio clínico MAINRITSAN3 teve um tempo de acompanhamento dos pacientes de 28 meses, com os dados extrapolados estatisticamente (25-26).

Por fim, os ensaios clínicos e estudos de seguimento utilizados reportam predominantemente desfechos relacionados ao tempo até a primeira recaída ou à ocorrência de pelo menos uma recaída ao longo do período de acompanhamento, sem disponibilizar de forma consistente o número de recaídas por paciente no horizonte de 10 anos. Dessa forma, a modelagem econômica considerou a probabilidade de ocorrência de ao menos uma recaída no horizonte temporal adotado, atribuindo os custos correspondentes ao respectivo ramo da árvore de decisão. Reconhece-se que recaídas múltiplas podem gerar incremento adicional de custos assistenciais e terapêuticos; contudo, não foi possível parametrizar esse componente de forma robusta devido à ausência de dados comparáveis entre as alternativas.

## 12.2 ANÁLISE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 12.2.1 Introdução

#### 12.2.1.1 Racional da análise

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação do rituximabe, azatioprina ou metotrexato ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de manutenção em pacientes com vasculite ANCA-associada. Conforme estabelecido no fluxograma apresentado (Figura 11), elaborado com base na opinião do médico especialista consultado, e em consonância com as recomendações da Liga Pan-Americana de Reumatologia, esses medicamentos foram considerados opções de primeira linha para a manutenção da remissão na prática clínica(83). Por essa razão, a análise foi conduzida contemplando apenas essas alternativas terapêuticas.

Dois cenários foram desenvolvidos para a projeção de incorporação do rituximabe ao longo de cinco anos. No cenário conservador (A), considerou-se uma taxa crescente de adoção que atinge 90% no quinto ano, fundamentada na atual inserção do rituximabe para terapia de indução. Ressalta-se que sua utilização tende a se expandir na prática clínica devido às restrições relativas ao uso cumulativo da ciclofosfamida, visto que está associada a maior risco de neoplasias medulares e contraindicação em mulheres em idade fértil. No cenário alternativo (B), projetou-se uma incorporação integral (100% ao final de cinco anos). Assim, devido à toxicidade da ciclofosfamida, um menor percentual de pacientes não usaria mais a ciclofosfamida e conseqüentemente as terapias de manutenção (azatioprina e metotrexato).

Para as análises de impacto orçamentário (AIO) 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) do Ministério da Saúde (MS) (88).

### 12.2.2 Métodos

#### 12.2.2.1 População

A avaliação de impacto orçamentário foi realizada considerando a população brasileira maior de 18 anos, com dados projetados para os próximos cinco anos baseados em estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A prevalência da vasculite ANCA-associada foi utilizada para estimar o público-alvo potencial para a intervenção analisada.

A análise de impacto orçamentário apresentou limitações devido à ausência de dados epidemiológicos sobre a prevalência da vasculite ANCA-associada no Brasil. Essa lacuna de informações levou à necessidade de utilizar estimativas baseadas em dados disponíveis no estudo realizado por Pierini et al. 2019 (0,0009%) (89), com dados de prevalência da população argentina.

De acordo com avaliação especializada e fundamentada na prática clínica, para o acompanhamento em longo prazo foram empregados percentuais de participação de mercado semelhantes aos apresentados no relatório de incorporação do rituximabe para tratamento da indução (84), sendo que a azatioprina e o metotrexato dividiram o percentual remanescente no mercado. A Tabela 30 detalha a população elegível para o tratamento de manutenção.

Tabela 29- População elegível para a AIO.

<b>Estimativa populacional</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>	<b>Fonte</b>
População maior de 18 anos	168.071.704	169.485.837	170.824.689	172.138.164	173.427.443	IBGE
Prevalência de vasculite ANCA-associada	1.513	1.525	1.537	1.549	1.561	Pierini et al. 2019
<b>Pacientes em manutenção</b>	<b>756</b>	<b>763</b>	<b>769</b>	<b>775</b>	<b>780</b>	Opinião de especialista

**Fonte:** elaboração própria.

#### 12.2.2.2 Market share

Para a análise de impacto orçamentário, o *market share* dos medicamentos e opções terapêuticas no cenário proposto foi definido com base na opinião do médico especialista na área, que possui experiência no manejo de pacientes com vasculite ANCA-associada.

Dessa forma, os percentuais atribuídos a cada opção terapêutica no cenário proposto refletem a experiência prática do especialista em relação à utilização de Rituximabe, Azatioprina e Metotrexato, bem como a transição do manejo atual para o cenário com a nova tecnologia, conforme demonstrado na tabela 31.

Foram avaliados dois cenários distintos para a incorporação dos medicamentos disponíveis para o tratamento de doenças associadas ao ANCA.

No cenário 1, foi considerada a incorporação simultânea dos três medicamentos, com uma estimativa mais conservadora em relação à participação de mercado do rituximabe (ao final de 5 anos chegando a 90%). Destaca-se que esse medicamento já havia sido incorporado para indução da mesma doença, o que sugere uma utilização maior do rituximabe por parte da população, enquanto os demais medicamentos ocupariam o restante do mercado. Entre eles, prevê-se maior uso da azatioprina, devido ao perfil de eventos adversos, e menor uso do metotrexato.

No cenário 2, foi considerada a incorporação simultânea dos três medicamentos, com uma estimativa mais agressiva em relação à participação de mercado do rituximabe (ao final de 5 anos chegando a 100%).

Tabela 30- Market Share para a AIO.

<b>Cenário Atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Manejo atual	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Rituximabe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Azatioprina	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Metotrexato	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

<b>Cenário Proposto 1</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Manejo atual	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Rituximabe	50,00%	60,00%	70,00%	80,00%	90,00%
Azatioprina	30,00%	24,00%	18,00%	12,00%	6,00%
Metotrexato	20,00%	16,00%	12,00%	8,00%	4,00%
	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

<b>Cenário Proposto 1</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Manejo atual	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Rituximabe	50,00%	62,50%	75,00%	87,50%	100,00%
Azatioprina	30,00%	22,50%	15,00%	7,50%	0,00%
Metotrexato	20,00%	15,00%	10,00%	5,00%	0,00%
	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

Fonte: elaboração própria.

### 12.2.2.3 Perspectiva


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

### 12.2.2.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado, para ambas as populações, foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS.

### 12.2.2.5 Custos

As estimativas referentes aos custos diretos médicos compreenderam a identificação, a mensuração e a valoração dos recursos utilizados. Os preços de aquisição dos medicamentos foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS) e



os custos foram calculados considerando a posologia apresentada nos ensaios clínicos MAINRITSAN3 e Pagnoux et al. (2008) (25-26; 47).

Os exames e acompanhamento médicos estabelecidos para os pacientes em manutenção foram retirados do PCDT preliminar de ANCA (84), e os custos foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (85). O rituximabe é comercializado em caixas contendo 1 ou 2 frascos de 10 mL cada (100 mg/10 mL), na forma farmacêutica intravenosa. Para a posologia indicada, são necessários 5 frascos por dose de tratamento, totalizando 20 frascos ao longo de 2 anos de terapia.

A azatioprina é apresentada em caixas com 200 comprimidos de 50 mg. Considerando a posologia estipulada e um peso corporal médio de 70 kg, são necessários aproximadamente 3 comprimidos por dia, totalizando cerca de 2.190 comprimidos ao longo de 2 anos de tratamento.

O metotrexato é disponibilizado em frascos de 2 mL com concentração de 25 mg/mL. Para a posologia indicada, na primeira semana de tratamento são necessários 3 frascos. Para o tratamento completo, estima-se o uso de 17 frascos, considerando o aumento gradual da dose. Nesta análise, considera-se que o frasco utilizado é multidose, permitindo o fracionamento do conteúdo para evitar desperdícios.

Na tabela 31 são apresentados os custos utilizados no modelo.

Tabela 31 - Custos utilizados no modelo.

Procedimento	Custo unitário	Quantidade	Custo total	Fonte	Código	TOTAL
<b>Monitoramento ANCA remissão</b>						
Consulta médica em fase de remissão (consultas a cada 3 meses)	R\$ 28,00 <sup>a</sup>	4	R\$ 112,00	SIGTAP	03.01.01.030-7	<b>R\$ 327,38</b>
<b>Exames laboratoriais</b>						
Hemograma completo	R\$ 11,51 <sup>a</sup>	4	R\$ 46,03	SIGTAP	02.02.02.038-0	
Dosagem de creatinina	R\$ 5,18 <sup>a</sup>	4	R\$ 20,72	SIGTAP	02.02.01.031-7	
Dosagem transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	R\$ 5,63 <sup>a</sup>	4	R\$ 22,51	SIGTAP	02.02.01.064-3	
Dosagem transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	R\$ 5,63 <sup>a</sup>	4	R\$ 22,51	SIGTAP	02.02.01.065-1	
Dosagem gama-glutamil transferase (gama GT)	R\$ 9,83 <sup>a</sup>	4	R\$ 39,31	SIGTAP	02.02.01.046-5	
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 10,36 <sup>a</sup>	4	R\$ 41,44	SIGTAP	02.02.05.001-7	
Proteinúria de 24 horas	R\$ 5,71 <sup>a</sup>	4	R\$ 22,85	SIGTAP	02.02.05.011-4	
<b>Monitoramento ANCA recaída</b>						
Consulta médica em fase da doença ativa - recaída (consultas mensais)	R\$ 28,00 <sup>a</sup>	12	R\$ 336,00	SIGTAP	03.01.01.030-7	<b>R\$ 1.606,98</b>
<b>Exames laboratoriais</b>						
Hemograma	R\$ 11,51 <sup>a</sup>	12	R\$ 138,10	SIGTAP	02.02.02.038-0	
Dosagem de creatinina	R\$ 5,18 <sup>a</sup>	12	R\$ 62,16	SIGTAP	02.02.01.031-7	
Dosagem transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	R\$ 5,63 <sup>a</sup>	12	R\$ 67,54	SIGTAP	02.02.01.064-3	
Dosagem transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	R\$ 5,63 <sup>a</sup>	12	R\$ 67,54	SIGTAP	02.02.01.065-1	
Dosagem gama-glutamil transferase (gamaGT)	R\$ 9,83 <sup>a</sup>	12	R\$ 117,94	SIGTAP	02.02.01.046-5	

Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 10,36 <sup>a</sup>	12	R\$ 124,32	SIGTAP	02.02.05.001-7	
Proteinúria de 24 horas	R\$ 5,71 <sup>a</sup>	12	R\$ 68,54	SIGTAP	02.02.05.011-4	
Tomografia computadorizada de seios paranasais	R\$ 242,90 <sup>a</sup>	1	R\$ 242,90	SIGTAP	02.06.01.004-4	
Tomografia computadorizada de tórax	R\$ 381,95 <sup>a</sup>	1	R\$ 381,95	SIGTAP	02.06.02.003-1	
Monitoramento Rituximabe						
Dosagem sérica de IgG	R\$ 0,00 <sup>a</sup>	4	R\$ 0,00	SIGTAP	02.02.03.017-2	<b>R\$ 0,00</b>
Dosagem sérica de IgG	R\$ 0,00 <sup>a</sup>	12	R\$ 0,00	SIGTAP	02.02.03.017-2	<b>R\$ 0,00</b>
Manejo atual para manutenção						
Manejo atual para manutenção	R\$ 0,00	12	R\$ 0,00			R\$ 0,00
Rituximabe IV 500mg a cada 6 meses	R\$ 3.333,40 <sup>b</sup>	2	R\$ 6.666,80	BPS, 2025		<b>R\$ 6.666,80</b>
Azatioprina oral (2mg/kg/dia)	R\$ 87,60 <sup>c</sup>	1	R\$ 87,60	BPS, 2025		<b>R\$ 87,60</b>
Metotrexato IV (0,3mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 527,80 <sup>d</sup>	1	R\$ 527,80	BPS, 2025		<b>R\$ 527,80</b>
Tratamento Recaída Rituximabe						
Rituximabe IV 1g a cada 4 meses	R\$ 6.666,80 <sup>e</sup>	3	R\$ 20.000,40	BPS, 2025		<b>R\$ 20.000,40</b>
Tratamento Recaída Azatioprina						
Metotrexato IV (0,3mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 527,80 <sup>d</sup>	1	R\$ 527,80	BPS, 2025		<b>R\$ 527,80</b>
Tratamento Recaída Metotrexato						
Azatioprina oral (2mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 87,60 <sup>c</sup>	1	R\$ 87,60	BPS, 2025		<b>R\$ 87,60</b>
Tratamento de eventos adversos graves						
Hospitalização por infecções graves em dias	R\$ 20,06 <sup>a</sup>	5	R\$ 100,30	SIGTAP	08.02.01.019-9	R\$ 100,30
<b>Fonte:</b>			elaboração			própria

#### 12.2.2.6 Pressupostos utilizados no modelo

Para a avaliação do impacto orçamentário, foram utilizados os mesmos custos e estimativas empregados no modelo de avaliação de custo-efetividade. Essa abordagem garantiu a consistência entre as análises, permitindo que os resultados financeiros refletissem diretamente os dados de eficácia, segurança e custos associados às diferentes alternativas de tratamento avaliadas.

#### 12.2.2.7 Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade multivariada para os resultados da Avaliação de Impacto Orçamentário (AIO), com o objetivo de avaliar a robustez dos resultados. Para isso, foram realizadas 1.000 iterações utilizando uma variação do intervalo de confiança 95%.

### 12.2.3 Resultados

A avaliação de impacto orçamentário foi realizada comparando o cenário atual e o cenário proposto ao longo de um horizonte temporal de cinco anos. Os resultados indicam um aumento nos custos totais, conforme detalhado na Tabela 32 e Figuras 18 e 19.

Relatório preliminar

Tabela 32 - Resultado do impacto orçamentário para uma possível incorporação do rituximabe, azatioprina e metotrexato para tratamento em manutenção em pacientes com vasculite associada à ANCA.

	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>	<b>Total</b>
Cenário Atual 1	R\$ 366.115	R\$ 369.195	R\$ 372.111	R\$ 374.973	R\$ 377.781	R\$ 1.860.175
Cenário Proposto 1	R\$ 6.329.774	R\$ 7.445.357	R\$ 8.574.889	R\$ 9.719.771	R\$ 10.879.601	R\$ 42.949.393
<b>AIO 1</b>	<b>R\$ 5.963.660</b>	<b>R\$ 7.076.162</b>	<b>R\$ 8.202.777</b>	<b>R\$ 9.344.799</b>	<b>R\$ 10.501.820</b>	<b>R\$ 41.089.218</b>
Cenário Atual 2	R\$ 366.115	R\$ 369.195	R\$ 372.111	R\$ 374.973	R\$ 377.781	R\$ 1.860.175
Cenário Proposto 2	R\$ 6.329.774	R\$ 7.745.601	R\$ 9.029.428	R\$ 10.313.255	R\$ 11.597.082	R\$ 45.015.139
<b>AIO 2</b>	<b>R\$ 5.963.660</b>	<b>R\$ 7.376.406</b>	<b>R\$ 8.657.316</b>	<b>R\$ 9.938.282</b>	<b>R\$ 11.219.300</b>	<b>R\$ 43.154.964</b>

Relatório preliminar

O impacto orçamentário no cenário 1 de incorporação dos três medicamentos (rituximabe, azatioprina e metotrexato) – cenário conservador no primeiro ano é de aproximadamente 5,96 milhões de reais e no quinto ano 10,5 milhões de reais, totalizando ao longo de 5 anos 41,1 milhões de reais aproximadamente (Figura 18).

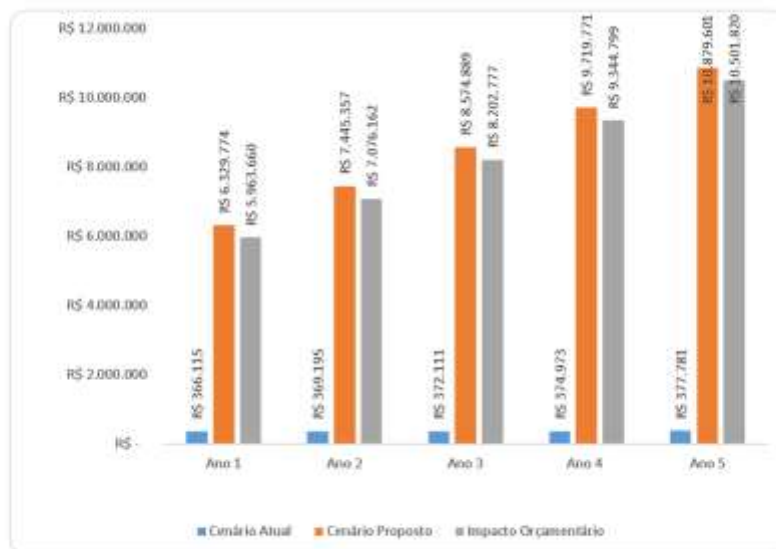


Figure 18. Impacto orçamentário com a incorporação dos três medicamentos – cenário conservador.

O impacto orçamentário no cenário 2 de incorporação dos três medicamentos (rituximabe, azatioprina e metotrexato) – cenário agressivo no primeiro ano – é de aproximadamente 5,96 milhões de reais e no quinto ano 11,2 milhões de reais, totalizando ao longo de 5 anos 43,1 milhões de reais aproximadamente (Figura 19).

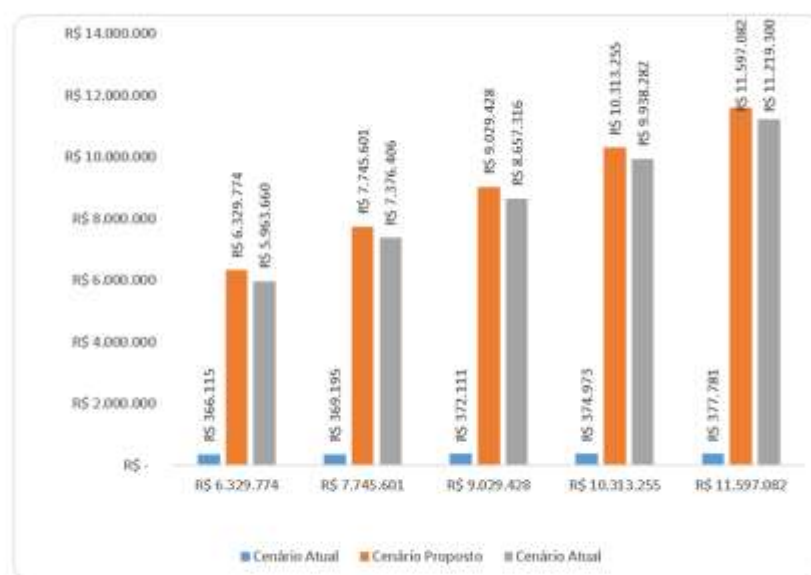


Figure 19. Impacto orçamentário com a incorporação dos três medicamentos – cenário agressivo

A análise de sensibilidade foi conduzida para avaliar a incerteza associada ao impacto orçamentário projetado, considerando variações nos parâmetros utilizados no modelo. Para incorporar a incerteza nos parâmetros, foram calculados os intervalos de confiança de 95% (IC95%) para o impacto orçamentário em cada ano. Observa-se que, ao longo dos cinco anos, o impacto orçamentário apresenta crescimento, com intervalos de confiança relativamente estreitos, indicando a robustez do modelo (Tabela 33).

Tabela 33- Resultado da análise de sensibilidade da AIO para uma possível incorporação do rituximabe, azatioprina e metotrexato para tratamento em manutenção em pacientes com vasculite associada a ANCA.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual 1	R\$ 381.914	R\$ 385.128	R\$ 388.170	R\$ 391.155	R\$ 394.084
Cenário Proposto 1	R\$ 6.454.492	R\$ 7.586.089	R\$ 8.731.815	R\$ 9.893.103	R\$ 11.069.545
<b>AIO 1</b>	<b>R\$ 6.072.577</b>	<b>R\$ 7.200.961</b>	<b>R\$ 8.343.645</b>	<b>R\$ 9.501.949</b>	<b>R\$ 10.675.460</b>
IC95% inf	R\$ 5.353.239	R\$ 6.349.970	R\$ 7.358.763	R\$ 8.380.914	R\$ 9.416.151
IC95% sup	R\$ 6.563.861	R\$ 7.790.851	R\$ 9.033.983	R\$ 10.294.544	R\$ 11.571.997
Cenário Atual 2	R\$ 381.914	R\$ 385.128	R\$ 388.170	R\$ 391.155	R\$ 394.084
Cenário Proposto 2	R\$ 6.202.548	R\$ 7.597.778	R\$ 8.860.893	R\$ 10.124.009	R\$ 11.387.125
<b>AIO 2</b>	<b>R\$ 5.859.017</b>	<b>R\$ 7.251.356</b>	<b>R\$ 8.511.736</b>	<b>R\$ 9.772.167</b>	<b>R\$ 11.032.648</b>
IC95% inf	R\$ 5.368.587	R\$ 6.640.905	R\$ 7.787.965	R\$ 8.934.372	R\$ 10.080.355
IC95% sup	R\$ 6.589.587	R\$ 8.150.782	R\$ 9.572.449	R\$ 10.994.876	R\$ 12.417.830

Legenda: AIO; análise de impacto orçamentário. IC95%; Intervalo de confiança de 95%.

#### 12.2.4 Conclusões econômicas

A análise de impacto orçamentário realizada evidenciou um acréscimo nos custos para a implementação do cenário 1, que prevê a inclusão dos três medicamentos, em relação ao cenário vigente.

Considerando o horizonte temporal de cinco anos, o impacto orçamentário acumulado foi estimado em R\$ 41.089.218, com variações anuais entre R\$ 5.963.660 no primeiro ano e R\$ 10.501.820 no quinto ano. Adicionalmente, a análise de sensibilidade apresentou intervalos de confiança de 95% e resultados robustos, fortalecendo a confiabilidade dos achados.

No cenário 2, que contempla exclusivamente a incorporação do rituximabe, o impacto orçamentário acumulado ao longo do mesmo período foi projetado em R\$ 43.154.964, com valores anuais oscilando entre R\$ 5.963.660 no Ano 1 e R\$ 11.219.300 no Ano 5. A análise de sensibilidade neste contexto também revelou consistência dos resultados.

Algumas limitações importantes devem ser consideradas:

A ausência de estudos epidemiológicos específicos para os dados de prevalência de ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos) no contexto nacional representa uma lacuna. Essa limitação levou à utilização de estimativas indiretas e extrapolações baseadas em dados internacionais como o estudo realizado na Argentina por Pierini et al. 2019 pelo fato deste ser o único estudo realizado na América do Sul, o que pode impactar a precisão dos resultados. Por outro lado, 92% dessa população avaliada é de descendência europeia e raça branca, o que dificulta a extrapolação dos dados. Além disso, o market share do cenário proposto foi definido com base na opinião de especialistas em sua prática clínica, o que, embora reflita a realidade do uso esperado, também está sujeito a vieses subjetivos e variações locais.

### 13. 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 manutenção de 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 (70)
- (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* (71)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (ANCA associated vasculitis) Status (Phase 2 Clinical or Phase 3 Clinical or Pre-registration or Registered or Launched))* (72)

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 (73,74,75). 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*) (76, 77).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se três tecnologias para compor o esquema terapêutico do tratamento de manutenção de pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA) (Quadro 2).

Quadro 2. Medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção de 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 3 <sup>a</sup> (9)	Anvisa (2024) EMA (2022) FDA (2021)	NICE: favorável em 2022 CDA: desfavorável em 2023
KYV-101	Terapia avançada	IV	Fase 1 e 2 <sup>b</sup> (10)	-	-
Sparsentan	Antagonista do receptor da angiotensina II; Antagonista do receptor da endotelina ET-A	VO	Fase 2 <sup>c</sup> (11)	-	-

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://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.

<sup>a</sup> Completo

<sup>b</sup> Não recrutando ainda

<sup>c</sup> Ativo, não recrutando

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas.

Avacopana é uma molécula pequena já registrada na Anvisa desde 2024, na EMA desde 2022 e no FDA desde 2021, para o tratamento de granulomatose com poliangeíte (GPA ou granulomatose de Wegener) e poliangeíte microscópica (PAM). 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 26 é apresentado o custo anual de tratamento de um adulto baseado em sua posologia e preço CMED PMVG 18%.

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. Um dos objetivos do estudo é avaliar a capacidade de induzir remissão clínica e molecular de longo prazo (profunda). A tecnologia ainda não possui registro sanitário ou avaliação de tecnologia em saúde (79).

Sparsentan é uma molécula pequena sendo avaliada para a população de pacientes com remissão há pelo menos seis meses. O estudo de fase 2 tem

previsão de finalização em 2027 (80). O medicamento possui registro para outra condição na EMA e FDA.

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 bula registrada no sítio eletrônico da 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 (81). Os cálculos foram realizados de acordo com essa posologia (Tabela 34).

*Tabela 34. Custo anual do medicamento no horizonte tecnológico com registro na Anvisa para a condição do tratamento de manutenção de pacientes com Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA).*

<b>Medicamento</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Posologia</b>	<b>Preço PMVG 18% publicada 07/08/2025</b>	<b>Custo Anual</b>
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

## 14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o conjunto das evidências disponíveis, observa-se que, em adultos com vasculite ANCA-associada em terapia de manutenção, o rituximabe provavelmente reduz a taxa de recaídas quando comparado ao placebo, com moderada certeza de evidência. Para os desfechos de adesão ao tratamento e qualidade de vida, as evidências sugerem pouca ou nenhuma diferença em relação à azatioprina, ao metotrexato ou ao placebo, embora com baixa a muito baixa certeza. De forma semelhante, não foram observadas diferenças consistentes na incidência de eventos adversos graves e infecções graves, porém a incerteza das estimativas limita conclusões definitivas quanto à segurança comparativa.


Assim, do ponto de vista clínico, o rituximabe demonstra benefício relevante na prevenção de recaídas, desfecho de elevada importância para pacientes e para o sistema de saúde, especialmente em uma condição crônica e potencialmente grave como as vasculites ANCA-associadas. Esses achados estão em consonância com recomendações de sociedades internacionais, que indicam o rituximabe como opção para terapia de manutenção nessa população.

Entretanto, a análise econômica indica que, embora o rituximabe apresente maior efetividade clínica em comparação ao manejo atual, esse ganho está associado a custos incrementais substanciais, resultando em razões de custo-efetividade incremental elevadas (R\$ 386.854,90 por recaída evitada), o que sugere baixa probabilidade de custo-efetividade frente aos limiares usualmente discutidos no contexto brasileiro. Por outro lado, azatioprina e metotrexato apresentaram desempenho econômico inferior ao manejo atual, configurando situações de dominação estrita ou relação custo-efetividade desfavorável, o que limita sua justificativa econômica como estratégias alternativas de manutenção.

A análise probabilística de sensibilidade reforçou a robustez desses resultados, apesar das limitações inerentes à modelagem, particularmente a ausência de dados robustos para probabilidades de transição entre estados de saúde, que inviabilizou a utilização de modelos de Markov mais complexos. Adicionalmente, a escassez de dados epidemiológicos nacionais específicos e a necessidade de extrapolações baseadas em evidências internacionais introduzem incertezas adicionais nas estimativas de impacto orçamentário.

Sob a perspectiva orçamentária, a incorporação do rituximabe implicaria incremento relevante de custos para o sistema de saúde, com impacto acumulado estimado superior a R\$ 43 milhões em cinco anos, valor que deve ser ponderado frente ao benefício clínico observado na redução de recaídas.

Dessa forma, o balanço global entre efeitos desejáveis e indesejáveis indica que o rituximabe oferece benefício clínico relevante na redução de recaídas, sem aumento claro de eventos adversos graves, porém associado a elevado custo incremental e considerável impacto orçamentário. Assim, a decisão sobre sua incorporação deve considerar não apenas sua superioridade clínica, mas também a sustentabilidade financeira do sistema de saúde, bem como o grau de incerteza ainda presente nas estimativas de efetividade a longo prazo e nos parâmetros econômicos utilizados.



Em síntese, o rituximabe configura-se como uma alternativa terapêutica eficaz para manutenção em vasculite ANCA-associada, especialmente para prevenção de recaídas; contudo, sua incorporação no sistema público de saúde demanda cuidadosa ponderação entre benefício clínico, incertezas remanescentes e impacto econômico substancial, podendo ser mais justificável em subgrupos de maior risco de recaída ou com contraindicação às terapias convencionais, onde o valor clínico incremental tende a ser mais pronunciado.

Relatório preliminar

## 15. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 55/2025 esteve aberta durante o período de 06/06/2025 a 16/06/2025 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 garantir a ação da Perspectiva do Paciente.


O representante, de 39 anos, possui diagnóstico de vasculite do tipo Granulomatose com Poliangiite (GPA). No relato, referiu que, em 2017, apresentou quadro de uveíte bilateral e inflamação nas articulações. À época, diante da suspeita de artrite reumatoide, utilizou metrotexato, adalimumabe e corticoide por um período de seis meses a um ano. Mencionou que, quando não usava corticoide, os sintomas da inflamação voltavam. Entretanto, o tratamento medicamentoso conseguiu regredir as manifestações clínicas, e o participante interrompeu o uso dos medicamentos.

No mesmo ano, realizou o teste de Elisa, com resultado positivo para ANCA. Mas em razão da diversidade das manifestações clínicas, não foi possível alcançar o diagnóstico conclusivo no período. Em 2022, começou a apresentar tosse diária, febre e inflamação dos seios da face. Diante disso, procurou atendimento em pronto-socorro, sendo feita tomografia de tórax, que constatou lesão pulmonar de 7 centímetros. Posteriormente, em consulta com médico reumatologista, que considerou o histórico clínico e o resultado positivo para ANCA, foi confirmado o diagnóstico de GPA.

Foram apresentadas duas opções de tratamento: ciclofosfamida ou rituximabe. Devido aos eventos adversos associados a ciclofosfamida, como infertilidade, optou pelo tratamento com rituximabe. Sobre o medicamento, o representante relatou que iniciou o uso em agosto de 2022 e que ele é de fácil administração, com poucos eventos adversos. Detalhou que o esquema terapêutico foi induzido com uma dose elevada, a chamada dose de ataque, com maior custo inicial, seguida por um esquema de manutenção, com apenas dois frascos por ano. Informou que, como o medicamento não estava no rol da ANS e nem disponível no SUS para a sua condição de saúde, foi necessário solicitar o acesso por via judicial.

Em maio de 2023, durante a manutenção do rituximabe, foi identificada uma progressão da lesão pulmonar em exames de rotina. Assim, recebeu a prescrição de uso da azatioprina. No momento, faz uso associado de rituximabe e de azatioprina e encontra-se em remissão clínica. Sem sequelas da doença, realiza as atividades cotidianas sem dificuldades.

O participante foi questionado sobre como foi o início do diagnóstico até conseguir fazer o teste Elisa e chegar ao reumatologista. Relatou que a inflamação é muito rápida e iniciou nos olhos, não sendo possível esperar o acompanhamento com especialista pelo SUS. Por isso, iniciou a investigação na rede particular. Devido à inflamação nos olhos, procurou atendimento com oftalmologista e ele indicou a realização o exame para ANCA. Quando interrompia o uso de corticoide, a inflamação voltava. Apenas em 2022, com a lesão no pulmão e realização de biópsia, conseguiu ser diagnosticado. O exame para ANCA foi feito na rede



particular, mas o acesso ao rituximabe ocorre pelo SUS e as infusões semestrais pela Unicamp. Já o medicamento azatioprina é comprado em farmácias comerciais.

O vídeo da 148ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Relatório preliminar

## 16. DISCUSSÃO DURANTE A DELIBERAÇÃO INICIAL

Durante a deliberação inicial o segundo suplente pelo CNS apresentou preocupações em relação à deliberação e à incorporação de medicamentos de uso *off label*, principalmente quanto às consequências jurídicas que potencialmente possam envolver médicos assistentes no SUS e o Estado. Representante do DGITS reforçou que a análise de proposta de incorporação de medicamentos de uso *off label*, ou seja, com indicação distinta daquela aprovada no registro na ANVISA, está embasada na legislação sanitária brasileira vigente (parágrafo único do art. 19-T da Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990, §§ 6º e 7º do art. 15 do Decreto n.º 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e § 3º do art. 32 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS n.º 1, de 28 de setembro de 2017). A diretora da SCTIE manifestou sua indicação favorável à incorporação do rituximabe, considerando a evidência disponível e a acessibilidade de preço. Foi favorável também à incorporação da azatioprina por sua potencial eficácia e considerando uma alternativa terapêutica à falha do rituximabe, uma vez que não traria encargos administrativos ao sistema. O representante pelo CNS acompanhou o voto da SCTIE e ressaltou as críticas feitas ao uso *off label*. Acompanharam o voto da SCTIE os representantes pela AMB, CONASEMS, SAES, SAPS, SVSA, SE, ANVISA. O representante do CONASS complementou o voto da diretora da SCTIE em seu entendimento de que percebe a eficácia incontestável do rituximabe e tem muita incerteza quanto aos outros medicamentos, sendo no momento desfavorável ao rituximabe devido à avaliação econômica e desfavorável aos outros medicamentos, dada a incerteza de sua eficácia clínica. A representante pelo NATS manifestou seu voto desfavorável, acompanhando o voto do CONASS, além de dúvidas sobre o tempo de remissão e dados econômicos. Adicionalmente foram solicitadas modificações no modelo na tentativa de refletir melhor o tempo de remissão, incluindo-se a atualização no preço fornecido pelo DAF em ocasião da reunião. Foi solicitada a participação de interessados durante a Consulta Pública para que se tire eventuais dúvidas quanto aos outros medicamentos com recomendação desfavorável. Orientou-se também a realização de um painel de especialistas para subsidiar as estimativas de duração da remissão com as tecnologias avaliadas e a frequência de recaídas por paciente em um período definido de acompanhamento.

## 17. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 148ª Reunião da Conitec, realizada no dia 12 de fevereiro de 2026, decidiram por maioria simples recomendar o encaminhamento à consulta pública com parecer favorável ao rituximabe e a azatioprina para o tratamento de manutenção de pacientes com vasculite associada aos anticorpos anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA); e desfavorável ao micofenolato de mofetila, metotrexato e ciclofosfamida para o tratamento de manutenção de pacientes com vasculite associada aos ANCA. Para esta decisão consideraram-se as evidências clínicas do rituximabe e da azatioprina, e a falta de evidência quanto aos outros medicamentos avaliados.

Relatório preliminar

## 18. REFERÊNCIAS

1. Souza AWS de, Calich AL, Mariz H de A, Ochrop 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 AB, Moi L, Bajema I, Faurshou 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. 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>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JA, Richard LJ, Falk RJ, et al. Trends in long-term outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal disease. *Arthritis and Rheumatology* 2016;68(7):1711–20.

11. Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jun 1;74(6):1178. Available from: <http://ard.bmj.com/content/74/6/1178.abstract>
12. 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*. 2024 Jan 2;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
13. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, et al. RITAZAREM co-investigators. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jul;82(7):937-944. doi: 10.1136/ard-2022-223559.
14. Smith RM, Jayne DR, Merkel PA. Extended Follow-up of patients recruited to a randomized, controlled trial of rituximab vs. Azathioprine, after rituximab remission induction for patients with relapsing ANCA-associated vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2020, 31, 598
15. Smith RM, Jayne DR, Merkel PA. Extended Follow-Up of Patients Recruited to a Randomized, Controlled Trial of Rituximab versus Azathioprine after Induction of Remission with Rituximab for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Relapsing Disease. *Arthritis & rheumatology*, 2020, 72(SUPPL 10), 4132-4134
16. Smith RM, Jayne DR, Merkel PA. A randomized, controlled trial of rituximab versus azathioprine after induction of remission with rituximab for patients with anca associated vasculitis and relapsing disease. *Arthritis & rheumatology - Volume 71, Issue 0*, pp. 1384-1385
17. Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, McAlear CA, Mynard K, Jones RB, Specks U, Merkel PA, Jayne DR; RITAZAREM Investigators. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Mar 7;18(1):112. doi: 10.1186/s13063-017-1857-z.
18. Smith RM, Arimura Y, Merkel PA, Jayne DRW. Ritazarem: an international, open-label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (united kingdom)*, 2017, 56, iii150-iii151
19. Smith R, Merkel P, Jayne D. RITAZAREM: an international, open-label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephron - Volume 129, Issue 0*, pp. 110-110
20. Smith R, Lewin M, Jones R, Merkel P, Jayne D. Ritazarem: an international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing anca associated vasculitis. *Nephrology dialysis transplantation - Volume 28, Issue 0*, pp. i180-i181
21. Jayne D, Smith R, Merkel P. An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis (RITAZAREM). *Presse medicale - Volume 42, Issue 4*, pp. 768-768.
22. Jayne D, Smith R, Merkel P. RITAZAREM: an international, open label, randomized, controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance

therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN - Volume 23, Issue 0, pp. 707A-707A

23. NCT01697267. Rituximab Vasculitis Maintenance Study. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01697267>

24. EUCTR2012-001102-14-CZ. RITAZAREM: a trial of rituximab versus azathioprine for maintenance of remission in ANCA vasculitis. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001102-14-CZ>

25. Charles P, Guillevin L. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Annals of internal medicine* - Volume 173, Issue 11, pp. 948-948

26. Charles P, Perrodeau E, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* - Volume 173, Issue 3, pp. 179-187

27. NCT02433522. Comparison Between a Long Term and a Conventional Maintenance Treatment With Rituximab (MAINRITSAN3). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02433522>

28. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. French Vasculitis Study Group. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug;77(8):1150-1156. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212768.

29. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. French Vasculitis Study Group. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug;77(8):1150-1156. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212768.

30. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Rituximab versus azathioprine to maintain remission of ANCA-associated vasculitides (MAINRITSAN): follow-up at 60 months. *Rheumatology (united kingdom)* - Volume 56, Issue 0, pp. iii16-iii16

31. Pugnet G, Pagnoux C, Terrier B, Perrodeau E, Puéchal X, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact on global disability and health-related quality of life. *Clinical and experimental rheumatology* - Volume 34, Issue 3, pp. S54-9

32. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Rituximab versus azathioprine to maintain remission of ANCA associated vasculitides (MAINRITSAN): follow-up at 60 months. *Arthritis & rheumatology* - Volume 68, Issue 0, pp. 2480-2481

33. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231.

34. Guillevin L, Karras A, Pagnoux C, Carron P-L, Quemeneur T, Gobert P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in anca-associated vasculitis. A prospective study in 117 patients. *Nephrology dialysis transplantation* - Volume 29, Issue 0, pp. iii28-iii28

35. Pugno G, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact in health-related quality of life. *Arthritis & rheumatology* - Volume 66, Issue 10, pp. S780-S780
36. Terrier B, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis (MAINRITSAN): follow-up at 34 months. *Presse medicale* - Volume 42, Issue 4, pp. 778-779
37. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. A prospective study in 117 patients. *Presse medicale* - Volume 42, Issue 4, pp. 679-679
38. Terrier B, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis: follow up at 39 months. *Arthritis and rheumatism* - Volume 65, Issue 0, pp. S1190-S1191
39. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis. *Arthritis and rheumatism* - Volume 64, Issue 0, pp. S706-S706
40. NCT00748644. Efficacy Study of Two Treatments in the Remission of Vasculitis. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00748644>
41. EudraCT number, 2008-002846-51. Etude de l'efficacité du Rituximab versus Azathioprine en traitement d'entretien au cours des vascularites associées aux ANCA : Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002846-51>
42. Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLoS One*. 2017 Oct 10;12(10):e0185880. doi: 10.1371/journal.pone.0185880.
43. NCT00751517. Cyclophosphamide Versus Methotrexate for Remission Maintenance in Systemic Necrotizing Vasculitides. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00751517>
44. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. French Vasculitis Study Group. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):690-701. doi: 10.1002/art.39450.
45. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. French Vasculitis Study Group. Granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis: Long-term outcomes of the prospective WEGENT trial comparing azathioprine vs methotrexate for remission-maintenance in 126 patients. *Nephron* - Volume 129, Issue 0, pp. 80-80
46. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. French Vasculitis Study Group. Granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis: Long-term outcomes of the prospective wegent trial comparing azathioprine vs

methotrexate for remission-maintenance in 126 patients. *Arthritis and Rheumatology* - Volume 66, Issue 0, pp. S820-S821

47. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou M, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al. French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *The New England journal of medicine* - Volume 359, Issue 26, pp. 2790-2803

48. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Arene J, Hamidou M, Guillevin L, et al. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitides (aasv) with corticosteroids (cs) and pulse cyclophosphamide (cyc), then azathioprine (aza) or methotrexate (mtx) to maintain remission: interim analysis. 11th international vasculitis & ANCA workshop; 2003 oct 2-5; prague, czech republic - Volume 0, Issue 0, pp. 47-47

49. NCT00349674. WEGENT - Comparison of Methotrexate or Azathioprine as Maintenance Therapy for ANCA-Associated Vasculitides. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00349674>

50. Walsh M, Faurischou M, Berden A, Flossmann O, Bajema I, Hoggund P, et al. European Vasculitis Study Group. Long-term follow-up of cyclophosphamide compared with azathioprine for initial maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep 5;9(9):1571-6. doi: 10.2215/CJN.00100114.

51. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert J, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *The New England journal of medicine* - Volume 349, Issue 1, pp. 36-44

52. Jayne D, Gaskin G. Randomised trial of cyclophosphamide versus azathioprine during remission in ANCA-associated systemic vasculitis (CYCAZAREM). *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* - Volume 10, Issue 0, pp. 105A-105A

53. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Dec 1;304(21):2381-8. doi: 10.1001/jama.2010.1658.

54. Hiemstra T. Randomised controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis (IMPROVE). British renal society & renal association conference; 2010 may 17-20; manchester UK.

55. Hiemstra TF, Walsh M, Schmitt W, Jayne DR. Randomised controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for maintenance therapy in ANCA associated vasculitis (IMPROVE). *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* - Volume 20, Issue 0, pp. 77A-77A

56. Hiemstra TF, Walsh M, Groot K, Hauser T, Mahr A, Pagnoux C, et al. Randomized Trial of Mycophenolate mofetil vs azathioprine for maintenance therapy in anca-associated vasculitis (improve). *APMIS* - Volume 117, Issue 0, pp. 77-78

57. Schmitt W, Jayne D, Van der Woude F. Mycophenolate mofetil (mmf) vs azathioprine (aza) for the maintenance of remission in ANCA- associated vasculitis: the IMPROVE protocol. 11th international vasculitis & ANCA workshop; 2003 oct 2-5; prague, czech republic - Volume 0, Issue 0, pp. 51-51

58. NCT00307645. IMPROVE: mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine for Maintenance Therapy in ANCA Associated Systemic Vasculitis. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00307645>

59. Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, Alberici F, Palmisano A, Andrulli S, et al. Methotrexate vs cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitides: A randomized, open-label, single-centre trial. *APMIS - Volume 117, Issue 0*, pp. 73-73

60. Charles P, Dechartres A, Terrier B, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. French Vasculitis Study Group. Reducing the initial number of rituximab maintenance-therapy infusions for ANCA-associated vasculitides: randomized-trial post-hoc analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):2970-2975. doi: 10.1093/rheumatology/kez621.

61. NCT00004567. Comparison of Treatments to Maintain Disease Remission in Patients With Wegener's Granulomatosis and Related Vasculitis Syndromes. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00004567>

62. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, Heels-Andsell D, Alhazzani W, Thabane L, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Systematic Reviews* 2017;6(1):79.

63. 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* 2024;83:30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.

64. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773. Epub 2021 Jul 8.

65. Mendel A, Ennis D, Go E, Bakowsky V, Baldwin C, Benseler SM, et al. CanVasc Consensus Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis: 2020 Update. *J Rheumatol*. 2021 Apr;48(4):555-566. doi: 10.3899/jrheum.200721.

66. 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.


67. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

68. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64:163-171.

69. Izcovich A, Chu D K, Mustafa R A, Guyatt G, Brignardello-Petersen R. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis *BMJ* 2023; 381:e074495 doi:10.1136/bmj-2022-074495

70. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>

71. 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](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)
72. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
73. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
74. Página Inicial da EMA - European Medicines Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
75. 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>
76. Página Inicial do NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
77. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
78. Clinicaltrials.gov. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02994927>.
79. Clinicaltrials.gov. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06590545>.
80. Clinicaltrials.gov. Acessado em agosto de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05630612>.
81. 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>.
82. Brasil. Diretriz metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2 edição. Vol. 4, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2014. 132 p. Available from: [http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484\\_SISTEM\\_PEMBEKUNGAN\\_TERPUSAT\\_STRATEGI\\_MELESTAR](http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484_SISTEM_PEMBEKUNGAN_TERPUSAT_STRATEGI_MELESTAR)
83. Magri SJ, Ugarte-Gil MF, Brance ML, Flores-Suárez LF, Fernández-Ávila DG, Scolnik M, et al. Pan American League of Associations for Rheumatology Guidelines for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(8):e483-94.
84. BRASIL. Relatório Preliminar PCDT Vasculite Associada aos Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA). 2024; Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
85. Brasil. Ministério da Saúde. 2021 [cited 2025 Mar 10]. Ministério da Saúde - DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos,



Medicamentos e OPM do SUS. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>

86. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: Application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11.

87. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Avacopan (Tavneos). 2023;3(10).

88. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em SD de G e I de T e I em S. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde, Secr Ciência, Tecnol e Insumos Estratégicos Dep Ciência e Tecnol 1 ed, 1 Reimpr – Brasília Ministério da Saúde. 2012;

89. 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(7):1935–40.

Relatório preliminar

## APÊNDICE 1 - MÉTODOS DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### Critérios de elegibilidade

#### População

A população priorizada neste PTC é composta por pacientes com vasculite ANCA-associada, 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 manutenção.

Foram excluídos para elaboração deste PTC pacientes adultos com diagnóstico de granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPa, previamente síndrome de Churg-Strauss), uma vez que a fisiopatologia e o tratamento são divergentes dos citados previamente.

#### Intervenção

As intervenções avaliadas neste PTC são o rituximabe, micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida.

#### Comparadores

Os comparadores avaliados neste PTC são a observação clínica ou placebo, uma vez que não há medicamento disponível no SUS atualmente para estes fins.

#### Desfechos/Outcomes

Foram priorizados desfechos relativos à eficácia clínica e segurança. A definição, quando pertinente, de cada um deles é apresentada a seguir:

##### Primários (críticos)

- Taxa de recaída
- Efeitos adversos graves

##### Secundários (importantes)

- Taxa de adesão;
- Qualidade de vida
- Infecções graves



## 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 Cochrane Library (incluindo a Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL e as bases de registros de ECR), no dia 02 de abril de 2024. Além disso, foram cheçadas as listas de referências dos estudos incluídos e de Guidelines e Diretrizes de Vasculite ANCA-associada para verificar algum potencial estudo ou registro não identificado nas buscas mencionadas acima. Na tabela 34 se encontra a estratégia de busca efetuada em cada base.

Tabela 34- Estratégias de busca utilizadas para elaboração deste PTC.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Cochrane library (incluindo CDSR, CENTRAL e bases de registros)	#1 MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Microscopic Polyangiitis] explode all trees #4 (Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis OR ANCA Associated OR ANCA-associated OR Polyangiitis NEAR/2 Granulomatosis OR Microscopic Polyangiitis OR Pauci NEAR/2 Vasculitis OR Wegener NEAR/2 Granulomatosis OR GPA OR MPA):ti,ab,kw #5 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Antigens, CD20] explode all trees #8 (Rituximab* OR RTX OR mabthera OR CD20 OR monoclonal NEAR/3 antibodies OR monoclonal NEAR/3 antibody OR lymphocyte NEAR/2 agents OR lymphocyte NEAR/2 agent):ti,ab,kw #9 MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees #10 (mycophenolat* OR mykophenolat* OR mycophenolic* acid* OR morpholinoethyl ester OR cellcept* OR myfortic* OR MMF):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11 MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees #12 (AZA OR azathioprine OR 6-mercaptopurine OR 6MP OR 6-MP OR 6 anti-metabolite* OR antimetabolite*	1,085

	<p>OR imurel OR Imuran OR immuran):ti,ab,kw</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees</p> <p>#14 (Methopterin OR Amethopterin OR Ametopterin OR Ametopterin OR Methotrexat* OR Metotreksaatti OR Metotreksatas OR Metotrexat* OR MTX OR Abitrexate OR Alltrex OR Artrait OR Atrexel OR Bendatrexat OR Bertanel OR Biometrox OR Biotrexate OR Brimexate OR Caditrex OR Dermatrex OR Dermotrex OR Ebetrex OR Ebetrexac OR Ebetrexat OR Ebetrexate OR Emtehexate OR Emtexate OR Emthexate OR Ervemin OR Farmitrexat OR Fauldexato OR Fauldmetro OR Folex OR Folitrax OR Hextrate OR Hi-Trex OR Hytas OR Ifamet OR Imeth OR Imutrex OR Lantarel OR Ledertrexate OR Ledertrexato OR Leulin OR Lexato OR Lumexon OR Matrex OR Maxtrex OR Medsatrexate OR Meisusheng OR Merex OR Metex OR Methaccord OR Methacor OR Methobax OR Methobion OR Methoblastin OR Methoblastine OR Methocel OR Methocip OR Methorex OR Metoart OR Metodik OR Metoject OR Metojectpen OR Metolate OR Metorex OR Metotab OR Metrex OR Metrexato OR Metrex OR Metrotex OR Mexate OR Miantrex OR Midu OR MPL Methoxil OR MTX OR Neometho OR Neotrexat OR Neottrexate OR Novatrex OR O-trexat OR Oncotrex OR Onkomet OR Onotrex OR Otaxem OR Otrexup OR Pterin OR Rasuvo OR Reumaflex OR Reutrexato OR Rheumatrex OR Rhodamer OR Sactiva OR Sanotrexat OR Securact OR Tecnomet OR Tevametho OR Texate OR Texorate OR Tratoben OR Tremetex OR Trexal OR Trexamette OR Trexan OR Trexeron OR Trixate OR Trixilem OR Unitrexate OR Xaken OR Xantromid OR Zexat):ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees</p> <p>#16 (Sendoxan OR Semdoxan OR Cyclophosphamid* OR cyclofos amide OR cyclofosamid* OR cyclophosphan* OR Cytophosphan* OR Cytozan OR Neosar OR Procytox OR carloxan OR clafen OR cycloblastin* OR cycloxan OR cyphos OR cytophosphan* OR endocyclo phosphate OR endoxan* OR enduxan OR genoxalor mitoxan OR neosan OR noristan):ti,ab,kw</p> <p>#17 MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees</p> <p>#18 (antirheumatic* OR anti-rheumatic*):ti,ab,kw</p> <p>#19 {OR #1-#4}</p> <p>#20 {OR #5-#18}</p> <p>#21 #19 AND #20</p>	
MEDLINE via Pubmed	<p>#1 "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"[Mesh] OR "Granulomatosis with Polyangiitis"[Mesh] OR "Microscopic Polyangiitis"[Mesh] OR "Churg-Strauss Syndrome"[Mesh] OR Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis[tiab] OR ANCA Associated[tiab] OR ANCA-Associated[tiab] OR "Polyangiitis Granulomatosis"[Title/Abstract:~2] OR Microscopic Polyangiitis[tiab] OR "Pauci-Immune Vasculitis"[tiab:~2] OR "Wegener Granulomatosis"[tiab:~2] OR GPA[tiab] OR MPA[tiab]</p>	4,032

	<p>#2 "Rituximab"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh] OR "Antigens, CD20"[Mesh] OR Rituximab*[tiab] OR RTX[tiab] OR mabthera[tiab] OR CD20[tiab] OR "monoclonal antibodies"[Title/Abstract:~3] OR "monoclonal antibody"[Title/Abstract:~3] OR "lymphocyte agents" [Title/Abstract:~2] OR "lymphocyte agent"[Title/Abstract:~2]</p> <p>#3 "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR mycophenolat*[tiab] OR mykophenolat*[tiab] OR mycophenolic* acid*[tiab] OR morpholinoethyl ester[tiab] OR cellcept*[tiab] OR myfortic*[tiab] OR MMF[tiab]</p> <p>#4 "Azathioprine"[Mesh] OR AZA[tiab] OR azathioprine[tiab] OR 6-mercaptopurine[tiab] OR 6MP[tiab] OR 6-MP[tiab] OR 6 anti-metabolite*[tiab] OR antimetabolite*[tiab] OR imurel[tiab] OR Imuran[tiab] OR immuran[tiab]</p> <p>#5 "Methotrexate"[Mesh] OR Methopterin[tiab] OR Amethopterin[tiab] OR Ametopterin[tiab] OR Ametoptarina[tiab] OR Methotrexat*[tiab] OR Metotreksaatti[tiab] OR Metotreksatas[tiab] OR Metotrexat*[tiab] OR MTX[tiab] OR Abitrexate[tiab] OR Alltrex[tiab] OR Artrait[tiab] OR Atrexel[tiab] OR Bendatrexat[tiab] OR Bertanel[tiab] OR Biometrox[tiab] OR Biotrexate[tiab] OR Brimexate[tiab] OR Caditrex[tiab] OR Dermatrex[tiab] OR Dermotrex[tiab] OR Ebetrex[tiab] OR Ebetrexac[tiab] OR Ebetrexat[tiab] OR Ebetrexate[tiab] OR Emtehexate[tiab] OR Emtexate[tiab] OR Emthexate[tiab] OR Ervemin[tiab] OR Farmitrexat[tiab] OR Fauldexato[tiab] OR Fauldmetro[tiab] OR Folex[tiab] OR Folitrax[tiab] OR Hextrate[tiab] OR Hi-Trex[tiab] OR Hytas[tiab] OR Ifamet[tiab] OR Imeth[tiab] OR Imutrex[tiab] OR Lantarel[tiab] OR Ledertrexate[tiab] OR Ledertrexato[tiab] OR Leulin[tiab] OR Lexato[tiab] OR Lumexon[tiab] OR Matrex[tiab] OR Maxtrex[tiab] OR Medsatrexate[tiab] OR Meisusheng[tiab] OR Merex[tiab] OR Metex[tiab] OR Methaccord[tiab] OR Methacor[tiab] OR Methobax[tiab] OR Methobion[tiab] OR Methoblastin[tiab] OR Methoblastine[tiab] OR Methocel[tiab] OR Methocip[tiab] OR Methorex[tiab] OR Metroart[tiab] OR Metodik[tiab] OR Metoject[tiab] OR Metojectpen[tiab] OR Metolate[tiab] OR Metorex[tiab] OR Metotab[tiab] OR Metrex[tiab] OR Metrexato[tiab] OR Metrex[tiab] OR Metrot[tiab] OR Mexate[tiab] OR Miantrex[tiab] OR Midu[tiab] OR MPL Methoxil[tiab] OR MTX[tiab] OR Neometho[tiab] OR Neotrexat[tiab] OR Neottrexate[tiab] OR Novatrex[tiab] OR O-trexat[tiab] OR Oncotrex[tiab] OR Onkomet[tiab] OR Onotrex[tiab] OR Otaxem[tiab] OR Otrexup[tiab] OR Pterin[tiab] OR Rasuvo[tiab] OR Reumaflex[tiab] OR Reutrexato[tiab] OR Rheumatrex[tiab] OR Rhodamer[tiab] OR Sactiva[tiab] OR Sanotrexat[tiab] OR Securact[tiab] OR Tecnomet[tiab] OR Tevametho[tiab] OR Texate[tiab] OR Texorate[tiab] OR Tratoben[tiab] OR Tremetex[tiab] OR Trexall[tiab] OR Trexamette[tiab] OR Trexan[tiab] OR Trexeron[tiab] OR Trixate[tiab] OR Trixilem[tiab] OR Unitrexate[tiab] OR Xaken[tiab] OR Xantromid[tiab] OR Zexat[tiab]</p>	
--	--	--

	<p>#6 "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Sendoxan[tiab] OR Semdoxan[tiab] OR Cyclophosphamid*[tiab] OR cyclofosamide[tiab] OR cyclofosamid[tiab] OR cyclofosfamide[tiab] OR cyclophosphan*[tiab] OR Cytophosphan*[tiab] OR Cytoxan[tiab] OR Neosar[tiab] OR Procytox[tiab] OR carloxan[tiab] OR clafen[tiab] OR cycloblastin*[tiab] OR cycloxan[tiab] OR cyphos[tiab] OR endocyclo phosphate[tiab] OR endoxan*[tiab] OR enduxan[tiab] OR genoxalor mitoxan[tiab] OR neosan[tiab] OR noristan[tiab]</p> <p>#7 "Antirheumatic Agents"[Mesh] OR antirheumatic*[tiab] OR anti-rheumatic*[tiab]</p> <p>#8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])</p> <p>#10 ("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 "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]</p>	
--	--	--

	<p>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])</p> <p>#11 #9 OR #10 #12 #1 AND #8 AND #11</p>	
Embase via Elsevier	<p>#1 'anca associated vasculitis'/exp #2 ('anca associated' OR 'anca-associated' OR 'anti neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis' OR 'anca vasculitis' OR 'anti-neutrophil cytoplasm* antibody-associated vasculitis' OR 'anti-neutrophil cytoplasm* autoantibody-associated vasculitis' OR 'antineutrophil cytoplasm* antibody associated vasculitis' OR 'antineutrophil cytoplasm* autoantibody-associated vasculitis' OR 'neutrophil cytoplasm* antibody associated vasculitis' OR 'pauci-immune vasculiti*'):ti,ab #3 #1 OR #2 #4 'rituximab'/exp #5 'rituximab*':ti,ab OR 'acellbia':ti,ab OR 'bcd 020':ti,ab OR 'bcd020':ti,ab OR 'blitzima':ti,ab OR 'cimabior':ti,ab OR 'halpryza':ti,ab OR 'kikuzubam':ti,ab OR 'mabthera':ti,ab OR 'redditux':ti,ab OR 'reditux':ti,ab OR 'retuxira':ti,ab OR 'riabni':ti,ab OR 'ristova':ti,ab OR 'ritemvia':ti,ab OR 'ritucad':ti,ab OR 'ritumax':ti,ab OR 'rituxan':ti,ab OR 'rituximab-abbs':ti,ab OR 'rituximab-arrx':ti,ab OR 'rituximab-pvvr':ti,ab OR 'rituxin':ti,ab OR 'rituzena':ti,ab OR 'rixathon':ti,ab OR 'riximyo':ti,ab OR rtx:ti,ab OR 'ruxience':ti,ab OR 'tidecron':ti,ab OR 'truxima':ti,ab OR 'tuxella':ti,ab OR 'zytux':ti,ab #6 'mycophenolate mofetil'/exp #7 'mycophenolat*':ti,ab OR 'cell cept':ti,ab OR 'cellcept':ti,ab OR 'cellsept':ti,ab OR mmf:ti,ab OR 'mowel':ti,ab OR 'munoloc':ti,ab OR 'myclausen':ti,ab OR 'mycofit':ti,ab OR 'mycolat':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR 'myfenax':ti,ab OR 'trixin':ti,ab #8 'azathioprine'/exp #9 'azathiopin*':ti,ab OR 'arathioprin':ti,ab OR 'arathioprine':ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR 'azafalk':ti,ab OR</p>	1,612

	<p>'azafor':ti,ab OR 'azahexal':ti,ab OR 'azamedac':ti,ab OR 'azamun':ti,ab OR 'azamune':ti,ab OR 'azanin':ti,ab OR 'azapin':ti,ab OR 'azapress':ti,ab OR 'azaprine':ti,ab OR 'azarex':ti,ab OR 'azasan':ti,ab OR 'azathiodura':ti,ab OR 'azathioprim':ti,ab OR azathioprin*:ti,ab OR 'azathiopurine':ti,ab OR 'azathropsin':ti,ab OR 'azatioprina':ti,ab OR 'azatox':ti,ab OR 'azatrim':ti,ab OR 'azopi':ti,ab OR 'azoran':ti,ab OR 'azothioprin':ti,ab OR 'azothioprine':ti,ab OR 'colinsan':ti,ab OR 'immuran':ti,ab OR 'immurel':ti,ab OR 'immuthera':ti,ab OR 'imunen':ti,ab OR 'imuprin':ti,ab OR 'imuran':ti,ab OR 'imurane':ti,ab OR 'imurek':ti,ab OR 'imurel':ti,ab OR 'imuren':ti,ab OR 'jayempi':ti,ab OR 'methylnitroimidazolylmercaptapurine':ti,ab OR 'oraprine':ti,ab OR 'ozathuia':ti,ab OR 'thioazepine':ti,ab OR 'thioprine':ti,ab OR 'transimune':ti,ab OR 'zytrim':ti,ab</p> <p>#10 'methotrexate'/exp</p> <p>#11 'methotrexat*':ti,ab OR 'abitextrate':ti,ab OR 'abitrexate':ti,ab OR 'amethopterin':ti,ab OR 'amethopterine':ti,ab OR 'ametofterine':ti,ab OR 'antifolan':ti,ab OR 'biotrexate':ti,ab OR 'brimexate':ti,ab OR 'canceren':ti,ab OR 'emtexate':ti,ab OR 'emthexat':ti,ab OR 'emthexate':ti,ab OR 'emtrexate':ti,ab OR 'enthexate':ti,ab OR 'farmitrexat':ti,ab OR 'farmitrexate':ti,ab OR 'farmotrex':ti,ab OR 'folex':ti,ab OR 'folex pfs':ti,ab OR 'ifamet':ti,ab OR 'imeth':ti,ab OR 'intradose mtx':ti,ab OR 'jylamvo':ti,ab OR 'lantarel':ti,ab OR 'ledertrexate':ti,ab OR 'lumexon':ti,ab OR 'maxtrex':ti,ab OR 'metatrexan':ti,ab OR 'metex':ti,ab OR 'methoblastin':ti,ab OR 'methohexate':ti,ab OR 'methotrate':ti,ab OR 'methotrexate':ti,ab OR 'methotrexate':ti,ab OR 'methylaminopterin':ti,ab OR 'methylaminopterine':ti,ab OR 'metecil':ti,ab OR 'metoject':ti,ab OR 'metoject pen':ti,ab OR 'metothrexate':ti,ab OR 'metothrexate sodium':ti,ab OR 'metotrexat':ti,ab OR 'metotrexate':ti,ab OR 'metotrexin':ti,ab OR 'metrex':ti,ab OR 'metrotex':ti,ab OR 'mexate':ti,ab OR 'mexate-aq':ti,ab OR 'mexate-aq preserved':ti,ab OR 'neotrexate':ti,ab OR 'nordimet':ti,ab OR 'novatrex':ti,ab OR 'otrexup':ti,ab OR 'otrexup pfs':ti,ab OR 'rasuvo':ti,ab OR 'reditrex':ti,ab OR 'reumatrex':ti,ab OR 'rheumatrex':ti,ab OR 'rheumatrex dose pack':ti,ab OR 'sodium methotrexate':ti,ab OR 'texate':ti,ab OR 'texate-t':ti,ab OR 'texorate':ti,ab OR 'tremetex':ti,ab OR 'trexall':ti,ab OR 'trexeron':ti,ab OR 'xaken':ti,ab OR 'xatmep':ti,ab OR 'zexate':ti,ab OR 'zlatal':ti,ab</p> <p>#12 'cyclophosphamide'/exp</p> <p>#13 'cyclophosphamid*':ti,ab OR 'sendoxan':ti,ab OR 'cytophosphan*':ti,ab OR 'cytoxan':ti,ab OR 'endoxan':ti,ab OR 'neosar':ti,ab OR 'procytox':ti,ab OR 'cyclophosphan*':ti,ab</p> <p>#14 'antirheumatic agent'/exp</p> <p>#15 (antirheumatic* OR anti-rheumatic*):ti,ab</p> <p>#16 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15</p> <p>#17 #3 AND #16</p> <p>#18 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1</p>	
--	---	--

	<p>blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#19 '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</p> <p>#20 #18 OR #19</p> <p>#21 #17 AND #20</p> <p>#22 #21 AND [embase]/lim</p>	
--	---	--

## Seleção de estudos

Os registros de cada base de dados foram inseridos no Software online Rayyan (66), onde foram identificadas e removidas as duplicatas. O processo de seleção dos estudos envolveu duas etapas de triagem. Primeiro, os títulos e resumos foram analisados, e em seguida, os estudos potencialmente elegíveis foram examinados na íntegra para confirmar sua elegibilidade. Um avaliador conduziu esses processos, com a consulta a 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: número de eventos e número de participantes para os desfechos dicotômicos e média e desvio padrão para os desfechos contínuos.

## 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 (67). A avaliação foi realizada por desfecho.

## Síntese e análise dos dados

A síntese e análise estatística foi realizada no software Metainsight. Foi implementada uma metodologia bayesiana, estimando a eficácia relativa dos tratamentos como probabilidade de a dada intervenção estar ranqueada em primeiro lugar, segundo, e assim por diante, por meio da área sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) (68). Registramos os RR dos pares de comparações e os intervalos de credibilidade de 95% (ICr).

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) para meta-análise em rede (69), no qual a evidência direta é avaliada primeiramente, considerados os seguintes domínios na avaliação: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, viés de publicação e, por último, a imprecisão da evidência

direta. Em seguida, avalia-se a evidência indireta e da estimativa da rede, considerando a intransitividade e a imprecisão da evidência indireta. Por fim, avalia-se a evidência da rede, considerando a incoerência entre as estimativas e a imprecisão da estimativa da rede. Cada desfecho poderia ser, finalmente, graduado em alta, moderada, baixa e muito baixa certeza da evidência.

Relatório preliminar

## APÊNDICE 2 – RESULTADOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CLÍNICA

### Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram recuperados 6.729 registros. Após exclusão de duplicatas, 5.566 referências foram avaliadas por meio de títulos e resumos e 7 ensaios clínicos randomizados (45 relatos de estudos) do tipo ECR foram incluídos.

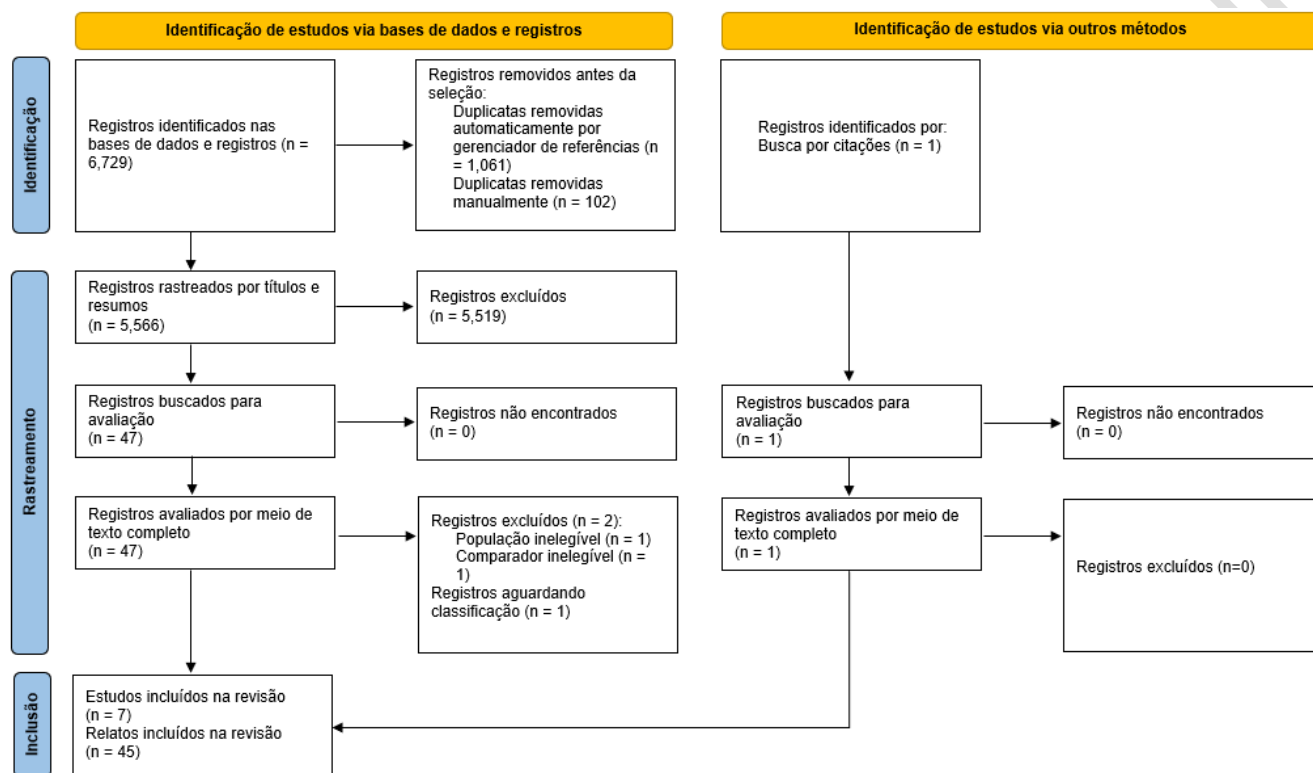


Figura 23. Fluxograma de seleção dos estudos. Legenda: \* um estudo aguardando classificação - indisponível na íntegra, entrando em contato com os autores.

Os estudos incluídos neste PTC avaliaram o uso do rituximabe intravenoso e os demais medicamentos orais (micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida) em pacientes com GPA, MPA e vasculite renal limitada. Em todos os estudos, os participantes utilizaram corticoides durante a condução do estudo. A maioria dos estudos foram conduzidos em países europeus.

### Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Foi avaliado o risco de viés dos estudos incluídos a nível de resultado/desfecho. Entretanto, nenhum dos estudos apresentou divergências entre avaliações, perdas de participantes para desfechos específicos e, portanto, foram categorizados resultados que podem ou que não podem ser influenciados por determinadas limitações metodológicas, como a falta de cegamento. Assim, para os desfechos subjetivos de taxa de adesão e qualidade de vida, os julgamentos diferiram, particularmente para o domínio 2 (que pondera a influência da falta de cegamento em potenciais desvios das intervenções planejadas). Para estes desfechos, houve algumas preocupações quanto a desvios das intervenções pretendidas em 6 dos 7 estudos. Para o domínio 3, que se refere à perda de dados do desfecho, dois estudos também foram julgados como de "algumas preocupações" quanto ao risco de viés. Apenas o estudo MAINRITSAN3 foi considerado como baixo risco de viés para todos os domínios e no geral (figuras 15 e 16).

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
RITAZAREM	+	-	-	+	+	-
MAINRITSAN3	+	+	+	+	+	+
MAINRITSAN	+	-	-	+	+	-
POWERCIME	+	-	+	+	+	-
WEGENT	+	-	+	+	+	-
IMPROVE	+	-	+	+	+	-
CYCAZAREM	+	-	+	+	+	-

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
- Some concerns  
+ Low

Figura 24. Risco de viés para taxa de adesão e qualidade de vida (RoB 2).

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
RITAZAREM	+	+	-	+	+	-
MAINRITSAN3	+	+	+	+	+	+
MAINRITSAN	+	+	-	+	+	-
POWERCIME	+	+	+	+	+	+
WEGENT	+	+	+	+	+	+
IMPROVE	+	+	+	+	+	+
CYCAZAREM	+	+	+	+	+	+

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
- Some concerns  
+ Low

Figura 25. Risco de viés para taxa de recaída, efeitos adversos graves e infecções graves (RoB 2).

Relatório preliminar

## APÊNDICE 3 – PATENTES

<b>Número do processo</b>	25000.111871/2025-45
<b>Demanda (tecnologia e condição clínica)</b>	rituximabe, micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida
<b>Autoria</b>	Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS) Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)
<b>Declaração de conflito de interesses</b>	Sem conflito de interesses.

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics<sup>1</sup>, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)<sup>5</sup>, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas aos medicamentos. A busca foi realizada em 07 de julho de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(1) Cortellis e Orange book: foram utilizadas as palavras chaves:

- i. ["\rituximab\"];
- ii. ["methotrexate OR fauldmetro"];
- iii. ["\mycophenolate mofetil\ OR CellCept"];
- iv. ["azathioprine OR Imunen"] e
- v. ["(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 ao azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato de mofetila.

Para a tecnologia metotrexato, foram identificados 10 documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Patentes vigentes para a tecnologia metotrexato depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
Pl060986g	Anticorpo il-6 isolado, molécula e vetor de ácido nucléico isolado, célula hospedeira de	Applied Molecular Evolution, INC. (US) / Johnson	28/04/2026	Novo uso(a)

	microrganismo transgênico, método para produzir um anticorpo il-6, composição compreendendo o anticorpo il-6 isolado, dispositivo médico que compreende um anticorpo il-6 e artigo fabricado para uso farmacêutico ou diagnóstico humano	& Johnson (US)		
BR122020010601	Conjugados de proteína-oligossacarídeo, seus usos, e composições farmacêuticas	Genzyme Corporation (US)	11/12/2029	Formulação(b)
Pl0923047	Métodos para preparação de conjugados de proteínas- oligossacarídeos	Genzyme Corporation (US)	11/12/2029	Combinação de medicamentos(c)
BR122020010601	Conjugados de proteína-oligossacarídeo, seus usos, e composições farmacêuticas	Genzyme Corporation (US)	11/12/2029	Combinação de medicamentos(c)
BR112016023500	Ácido nucleico que codifica um receptor quimérico, método para a preparação de uma célula hospedeira e usos do mesmo	Seattle Children's Hospital (DBA Seattle Children's Research Institute) (US)	08/04/2035	Terapia biotecnológica(d); Combinação de medicamentos(c); Processo(e); Produto (Macromolécula)(f)
BR112016023507	Polipeptídeo isolado que compreende um domínio extracelular de um polipeptídeo her2	Seattle Children's Hospital (DBA Seattle Children's Research Institute) (US)	08/04/2035	Terapia biotecnológica(d); Combinação de medicamentos(c); Processo(e); Produto (Macromolécula)(f)
BR112016023513	Sistema para expressão induzível de um receptor de antígeno quimérico, método in vitro para a preparação de sistema e uso de uma célula hospedeira compreendendo um sistema	Seattle Children's Hospital (DBA Seattle Children's Research Institute) (US)	08/04/2035	Terapia biotecnológica(d); Combinação de medicamentos(c); Processo(e); Produto (Macromolécula)(f)
BR112017023044	Dispositivo de injeção sem agulha	Crossject (FR)	30/06/2036	Dispositivo(g)
BR112018073791	Sistema para distribuição intensificada por ultrassom de medicamentos	Sonikure Holdings Limited (CN)	18/05/2037	Dispositivo(g)
BR112019007287	Dispositivo de injeção sem agulha	Crossject (FR)	02/10/2037	Dispositivo(g)

(a)Novo Uso: uso de um composto existente; (b) Formulação: formulações de compostos existentes; métodos de preparação e pró-fármacos; (c)Combinação de medicamentos: se a combinação for uma parte essencial das reivindicações; (d) Terapia Biotecnológica: células ou vírus de uso terapêutico; (e) Processo: preparação de um composto conhecido ou de novos produtos intermédios; (f) Produto

(macromolécula): molécula polipeptídica, proteica, polissacarídica ou polinucleotídica maior que dez monômeros de comprimento; extratos naturais; (g) Dispositivos para administração de medicamentos não consumidos com o medicamento.

Para a tecnologia rituximabe, foram identificados 17 documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Patentes vigentes para a tecnologia rituximabe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0519044	Anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno CD20 e seu uso	Laboratoire Français Du Fractionnement Et Des Biotechnologies (FR)	14/12/2025	Produto (Macromolécula)(c)
BR112012004697	Método para purificar um polipeptídeo compreendendo uma região ch <sub>2</sub> /ch <sub>3</sub>	Genentech, INC. (US)	01/09/2030	Processo(b)
BR112012005017	Formulação farmacêutica estável e uso de uma formulação	F.Hoffmann-La Roche AG (CH)	10/09/2030	Formulação(a)
BR112012029904	Métodos de purificação de anticorpos monoclonais	Genentech, INC. (US)	25/05/2031	Formulação(a); Processo(b)
BR112013025099	Vetor de expressão para células animais	Pangen Biotech INC. (KR)	30/03/2032	Processo(b)
BR122022024858	Imunocitocina e composição farmacêutica	Inserm (FR) / Cytune Pharma (FR)	22/06/2032	Produto (Macromolécula)(c)
BR112013033350	Imunocitocina e composição farmacêutica	Cytune Pharma (FR) / Inserm (FR)	22/06/2012	Produto (Macromolécula)(c)
BR112014019825	Glicoengenharia quimioenzimática de anticorpos e fragmentos fc dos mesmos	University of Maryland, Baltimore (US)	11/02/2033	Processo(b)
BR112014028600	Formulações de suspensão compreendendo anticorpo monoclonal de alta concentração, seu método de preparação, seu uso e dispositivo para sua administração subcutânea, e método para produção de um artigo de fabricação	Genentech, INC. (US)	17/05/2033	Formulação(a)
BR112015026006	Uso de um composto em combinação com um fármaco imunomodulador imid® para tratamento ou prevenção de um câncer, composição farmacêutica e kit compreendendo os	Signal Pharmaceuticals, LLC (US)	16/04/2034	Combinação de medicamentos(e)

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

(a)Formulação: formulações de compostos existentes; métodos de preparação e pró-fármacos;  
(b)Processo: preparação de um composto conhecido ou de novos produtos intermédios; (c)Produto (macromolécula): molécula polipeptídica, proteica, polissacarídica ou polinucleotídica maior que dez monômeros de comprimento; extratos naturais; (d)Terapia Biotecnológica: células ou vírus de uso

terapêutico; (e) Combinação de medicamentos: se a combinação for uma parte essencial das reivindicações; (f) Novo Uso: uso de um composto existente.

Vale lembrar que, a partir do ato 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 9.279/1996<sup>6</sup>. 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 Lei<sup>6</sup>.

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 nula<sup>7</sup>.

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)<sup>6</sup>.

## Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 29 de jul. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 29 de jul. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso 29 de jul. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em 29 de jul. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 29 de jul. de 2025.
6. LEI N° 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 29 de jul. de 2025.
7. LEI N° 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 29 de jul. de 2025.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**