

Brasília, DF | junho de 2026

Relatório de Recomendação nº 1.118

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

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

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública 17/2026

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia

Andrea Brígida de Souza

Revisão Técnica - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Denis Satoshi Komoda

Cecília Farinasso

Coordenação - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Luciana Costa Xavier

Rafael Poloni

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).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – 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), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil.

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 população¹.

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

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

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. GEOMETRIA DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO: TAXA DE RECAÍDA.	33
FIGURA 2. GRÁFICO DE FLORESTA DOS EFEITOS RELATIVOS DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DISPONÍVEIS PARA O DESFECHO: TAXA DE RECAÍDA	34
FIGURA 3. FOREST PLOT DOS EFEITOS RELATIVOS DE CADA INTERVENÇÃO EM COMPARAÇÃO COM PLACEBO PARA O DESFECHO: TAXA DE RECAÍDA.	34
FIGURA 4. RANKING E SUCRA PARA O DESFECHO: TAXA DE RECAÍDA.	36
FIGURA 5. GRÁFICO DE FLORESTA DO EFEITO RELATIVO PARA O DESFECHO: TAXA DE ADESÃO.	37
FIGURA 6. GEOMETRIA DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO: EFEITOS ADVERSOS GRAVES	38
FIGURA 7. FOREST PLOT DOS EFEITOS RELATIVOS DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DISPONÍVEIS PARA O DESFECHO: EFEITOS ADVERSOS GRAVES.	38
FIGURA 8. FOREST PLOT DOS EFEITOS RELATIVOS DE CADA INTERVENÇÃO EM COMPARAÇÃO COM PLACEBO PARA O DESFECHO: EFEITOS ADVERSOS GRAVES.	39
FIGURA 9. RANKING E SUCRA PARA O DESFECHO: EFEITOS ADVERSOS GRAVES.	41
FIGURA 10. GEOMETRIA DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO: INFECÇÕES GRAVES.	42
FIGURA 11. GRÁFICO DE FLORESTA DOS EFEITOS RELATIVOS DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DISPONÍVEIS PARA O DESFECHO: INFECÇÕES GRAVES.	43
FIGURA 12. GRÁFICO DE FLORESTA DOS EFEITOS RELATIVOS DE CADA INTERVENÇÃO EM COMPARAÇÃO COM PLACEBO PARA O DESFECHO: INFECÇÕES GRAVES.	43
FIGURA 13. RANKING E SUCRA PARA O DESFECHO: INFECÇÕES GRAVES.	45
FIGURA 14. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DE PACIENTES COM VASCULITE ASSOCIADA A ANCA.	58
FIGURA 15. ÁRVORE DE DECISÃO.	66
FIGURA 16. GRÁFICO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE RCEI RITUXIMABE PARA DESFECHO RECAÍDA EVITADA.	71
FIGURA 17. GRÁFICO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE RCEI RITUXIMABE PARA DESFECHO EVENTO ADVERSO GRAVE EVITADO.	72
FIGURA 18. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A INCORPORAÇÃO DOS TRÊS MEDICAMENTOS – CENÁRIO CONSERVADOR.	83
FIGURA 19. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A INCORPORAÇÃO DOS TRÊS MEDICAMENTOS – CENÁRIO AGRESSIVO.	84
FIGURA 20. MODELO DE MARKOV PARA O TRATAMENTO DA VASCULITE ASSOCIADA A ANCA	118
FIGURA 21. PLANO DE CUSTO-UTILIDAD	123
FIGURA 22. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA RITUXIMABE VS AZATIOPRINA.	125
FIGURA 23. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA RITUXIMABE VS MELHORES CUIDADOS DE SUPORTE.	125
FIGURA 24. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA AZATIOPRINA VS MELHORES CUIDADOS DE SUPORTE.	126
FIGURA 25. GRÁFICO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE RCEI RITUXIMABE VS MELHORES CUIDADOS DE SUPORTE.	127
FIGURA 26. GRÁFICO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE RCEI AZATIOPRINA VS MELHORES CUIDADOS DE SUPORTE.	127
FIGURA 27. RÁFICO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE RCEI AZATIOPRINA VS RITUXIMABE.	128
FIGURA 28.. GRÁFICO DA CURVA DE ACEITABILIDADE – FRASCO 100MG.	129

FIGURA 29. GRÁFICO DA CURVA DE ACEITABILIDADE – FRASCO 500MG.	130
--	-----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - APRESENTAÇÃO DO PREÇO DA TECNOLOGIA PARA O BRASIL- CICLOFOSFAMIDA IV.	25
TABELA 2 - APRESENTAÇÃO DO PREÇO DA TECNOLOGIA PARA O BRASIL - CICLOFOSFAMIDA ORAL.	26
TABELA 3 - APRESENTAÇÃO DO PREÇO DA TECNOLOGIA PARA O BRASIL - RITUXIMABE.	27
TABELA 4- APRESENTAÇÃO DO PREÇO DA TECNOLOGIA PARA O BRASIL - AZATIOPRINA.	27
TABELA 5- APRESENTAÇÃO DO PREÇO DA TECNOLOGIA PARA O BRASIL - METOTREXATO.	28
TABELA 6- APRESENTAÇÃO DO PREÇO DA TECNOLOGIA PARA O BRASIL- MICOFENOLATO DE MOFETILA.	28
TABELA 7- CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NESTE PTC.	31
TABELA 8. ESTIMATIVA DE EFEITO PARA AS COMPARAÇÕES DOS PARES DE INTERVENÇÃO. DESFECHO: TAXA DE RECAÍDA.	35
TABELA 9- RANKING DE PROBABILIDADE PARA O DESFECHO: TAXA DE RECAÍDA.	36
TABELA 10- ESTIMATIVA DE EFEITO PARA AS COMPARAÇÕES DOS PARES DE INTERVENÇÕES. DESFECHO: EFEITOS ADVERSOS GRAVES.	40
TABELA 11- RANKING DE PROBABILIDADES PARA O DESFECHO: EFEITOS ADVERSOS GRAVES.	41
TABELA 12- ESTIMATIVA DE EFEITO PARA AS COMPARAÇÕES DOS PARES DE INTERVENÇÕES. DESFECHO: INFECÇÕES GRAVES.	44
TABELA 13- RANKING DE PROBABILIDADES PARA O DESFECHO: TAXA DE RECAÍDA.	45
TABELA 14- RESUMO DOS RESULTADOS, DE ACORDO COM A ABORDAGEM GRADE. DESFECHO: TAXA DE RECAÍDA.	47
TABELA 15 - RESUMO DOS RESULTADOS, DE ACORDO COM A ABORDAGEM GRADE. DESFECHO: TAXA DE ADESÃO.	48
TABELA 16. RESUMO DOS RESULTADOS, DE ACORDO COM A ABORDAGEM GRADE. DESFECHO: QUALIDADE DE VIDA.	49
TABELA 17 - RESUMO DOS RESULTADOS, DE ACORDO COM A ABORDAGEM GRADE. DESFECHO: EFEITOS ADVERSOS GRAVES.	50
TABELA 18 - RESUMO DOS RESULTADOS, DE ACORDO COM A ABORDAGEM GRADE. DESFECHO: INFECÇÕES GRAVES.	51
TABELA 19 - RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS QUE INFORMAM A RESPEITO DO USO DA CICLOFOSFAMIDA ORAL.	54
TABELA 20- VALORES DE UTILIDADE UTILIZADOS NO MODELO.	59
TABELA 21- CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO.	62
TABELA 22 - CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE.	70
TABELA 23- POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA A AIO.	75
TABELA 24- MARKET SHARE PARA A AIO.	76
TABELA 25 - CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO.	78
TABELA 26 - RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA UMA POSSÍVEL INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE, AZATIOPRINA E METOTREXATO PARA TRATAMENTO EM MANUTENÇÃO EM PACIENTES COM VASCULITE ASSOCIADA À ANCA.	82
TABELA 27- 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.	85
TABELA 28. 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 ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA).	89
TABELA 29. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DA CP Nº 17/2026.	96

TABELA 30- VALORES DE UTILIDADE UTILIZADOS NO MODELO.....	114
TABELA 31- CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO.....	116
TABELA 32 - CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE.....	122
TABELA 33 - CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE (FRASCO 500MG).....	129
TABELA 34- POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA A AIO.....	133
TABELA 35- MARKET SHARE PARA A AIO ATUALIZADA.....	133
TABELA 36 - RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA UMA POSSÍVEL INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE E DA AZATIOPRINA PARA TRATAMENTO EM MANUTENÇÃO EM PACIENTES COM VASCULITE ASSOCIADA À ANCA (FRASCO 100MG).....	135
TABELA 37- RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA AIO PARA UMA POSSÍVEL INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE E DA AZATIOPRINA PARA TRATAMENTO EM MANUTENÇÃO EM PACIENTES COM VASCULITE ASSOCIADA A ANCA.....	136
TABELA 38 - RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA UMA POSSÍVEL INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE E DA AZATIOPRINA PARA TRATAMENTO EM MANUTENÇÃO EM PACIENTES COM VASCULITE ASSOCIADA À ANCA (FRASCO 500MG).....	136
TABELA 39- RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA AIO PARA UMA POSSÍVEL INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE E AZATIOPRINA PARA TRATAMENTO EM MANUTENÇÃO EM PACIENTES COM VASCULITE ASSOCIADA A ANCA.....	137

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA- RITUXIMABE.....	17
QUADRO 2. FICHA COM DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA- CICLOFOSFAMIDA.....	18
QUADRO 3. FICHA COM DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA- AZATIOPRINA.....	20
QUADRO 4. FICHA COM DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA- MICOFENOLATO DE MOFETILA.....	21
QUADRO 5. FICHA COM DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA- METOTREXATO.....	22
QUADRO 6. PERGUNTA PICOS ELABORADA PARA EXECUÇÃO DESTE PTC.....	30
QUADRO 7. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	56
QUADRO 8. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DE PACIENTES COM VASCULITE ASSOCIADA AOS ANTICORPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA).....	87
QUADRO 9. OPINIÕES FAVORÁVEIS À INCORPORAÇÃO DAS TECNOLOGIAS, PRESENTES NA CP Nº 17/2026.....	98
QUADRO 10. EFEITOS POSITIVOS E FACILIDADES DAS TECNOLOGIAS EM AVALIAÇÃO, PRESENTES NA CP Nº 17/2026.....	102
QUADRO 11. EFEITOS NEGATIVOS E DIFICULDADES DAS TECNOLOGIAS EM AVALIAÇÃO, PRESENTES NA CP Nº 17/2026.....	103
QUADRO 12. EFEITOS POSITIVOS E FACILIDADES DE OUTRAS TECNOLOGIAS, PRESENTES NA CP Nº 17/2026.....	106
QUADRO 13. EFEITOS NEGATIVOS E DIFICULDADES DE OUTRAS TECNOLOGIAS, PRESENTES NA CP Nº 17/2026.....	107
QUADRO 14. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	111
QUADRO 15 - PARÂMETROS UTILIZADOS NO MODELO.....	120

SUMÁRIO

3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	30
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	46
8. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	52
9. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	53
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
12. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	56
13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	87
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
15. PERSPECTIVA DO PACIENTE	92
16. DISCUSSÃO DURANTE A DELIBERAÇÃO INICIAL	94
17. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	95
18. CONSULTA PÚBLICA	96
18. DISCUSSÃO DURANTE A DELIBERAÇÃO FINAL	140
19. RECOMENDAÇÃO FINAL	141
20. REFERÊNCIAS	142

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório 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 poliangiíte (GPA), a poliangiíte 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: Quais são 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 poliangiíte (GPA), poliangiíte 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 do Comitê de Medicamentos na apreciação 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 da Conitec: 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.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 17/2026 recebeu 107 contribuições, das quais 104 consideradas válidas. Duas contribuições foram testes realizados pela equipe e uma contribuição se referia a outro tema. As manifestações foram majoritariamente favoráveis à incorporação das tecnologias avaliadas para o tratamento de manutenção das vasculites associadas ao ANCA, com apenas uma contribuição contrária. Os participantes destacaram a ampliação do acesso ao tratamento, a necessidade de mais opções terapêuticas e benefícios relacionados ao controle da doença, à manutenção da remissão, à prevenção de recidivas e à melhora da qualidade de vida. Também foram apontados desafios relacionados ao custo, ao acesso aos medicamentos e à ocorrência de eventos adversos, no entanto, prevaleceu a percepção de que os benefícios clínicos e sociais das tecnologias podem superar essas limitações, contribuindo para maior equidade no SUS.

Discussão do Comitê de Medicamentos na apreciação final: a deliberação trouxe pontos quanto as incertezas do modelo econômico e a aplicabilidade clínica das tecnologias. Discutiu-se a necessidade de manter alternativas terapêuticas no PCDT, mesmo diante de modelos de custo-efetividade desfavoráveis, para garantir o cuidado de pacientes intolerantes ao rituximabe. Defendeu-se a inclusão do metotrexato, argumentando-se que, apesar da evidência limitada, é uma droga de baixo custo, amplamente utilizada na prática clínica e essencial para o manejo individualizado em doenças imunomediadas. Entendeu-se que a custo-efetividade do rituximabe é sustentável e nesse caso, garante a manutenção do acesso após a indução. Houve consenso de que a azatioprina e o metotrexato, por serem tecnologias de baixo custo e com papel clínico definido para subgrupos de intolerantes, deveriam ser mantidos ou incluídos na recomendação favorável para garantir a integralidade da linha de cuidado. Por fim, manteve-se a recomendação desfavorável para o micofenolato e a ciclofosfamida no cenário de manutenção, devido à superioridade das outras alternativas disponíveis.

Recomendação final da Conitec: Aos 18 (dezoito) dias do mês de junho de 2026, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar: a incorporação do rituximabe, azatioprina e metotrexato para o tratamento de manutenção de pacientes com vasculite associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA); e não incorporação ao micofenolato de mofetila e ciclofosfamida para o tratamento de manutenção de pacientes com vasculite associada aos ANCA. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.119/2026.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Apresentação	Rituximabe para solução injetável de 100 mg e 500 mg Azatioprina comprimidos 50mg Metotrexato 25 mg/ml IV
Preço CMED – Rituximabe 100mg	R\$ 1.127,79 (*)
Preço CMED – Azatioprina 50mg	R\$ 2,60(*)
Preço CMED – Metotrexato 25mg/ml (menores preços unitários via PMVG)	R\$ 48,89 (*)
Preço final proposta para incorporação (Menor preço de compras públicas, via BPS)	Rituximabe 100 mg: R\$ 170,29
	Rituximabe 500 mg: R\$ 1.042,09
	Azatioprina 50mg: R\$ 0,08
	Metotrexato 25mg/ml: R\$ 20,30
Custo anual tratamento por paciente (considerando BPS)	Rituximabe 100mg: R\$ 1.702,90 Azatioprina: R\$ 87,60 Metotrexato: R\$ 527,80
RCEI final	Rituximabe 100mg: R\$ 178.435,11/QALY (**) Azatioprina: -R\$ 2.917,55/QALY (**) Metotrexato: R\$ 132.527,50/recaída evitada; -R\$ 11.978,50/EA grave evitado(***)
População estimada	378 no primeiro ano – 702 no quinto ano
Impacto orçamentário	-Total em cinco anos - R\$ 2.029.241(**) Rituximabe (50-90%)= R\$ 628.764,59 Azatioprina (50-10%) = R\$ 14.204,76 - Total em cinco anos – R\$ 41.089.218 (***) Rituximabe (50-90%) = R\$ 29.896.948 Azatioprina (30-6%) = R\$ 6.715.362 Metotrexato (20-4%) = R\$ 4.476.908

Legenda: (*) Preço unitário conforme a CMED; (**) valores estimados com base no novo modelo econômico desenvolvido pelo NATS, a partir de demanda do MS, após recomendação preliminar favorável à azatioprina e ao rituximabe. Trata-se de um modelo de Markov comparativo entre as duas tecnologias, validado pelo Ministério da Saúde; (***) valores baseado no modelo anterior, estruturado como árvore de decisão e comparativo entre as três tecnologias.

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.

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 o *Quadro 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.

Quadro 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 poliangiite, poliangiite microscópica e pénfigo 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.

Quadro 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	- Doenças autoimunes, com progressão ameaçadora como formas graves e/ou progressivas de nefrite lúpica e granulomatose de Wegener. Terapia adjuvante para câncer de mama após a ressecção do tumor ou mastectomia; - Terapia paliativa de câncer de mama metastático.
Indicação proposta	Tratamento de Vasculite ANCA-associada (GPA ou MPA) na terapia de 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/mm³). A ciclofosfamida deverá ser retirada um ano após a remissão da doença.

	Durante ou imediatamente após a administração, quantidades adequadas de líquido devem ser ingeridas ou infundidas para forçar a diurese, a fim de reduzir o risco de toxicidade do trato urinário. Assim recomenda-se que a administração de Genuxal (ciclofosfamida) seja pela manhã. Nota: em pacientes confiáveis a terapia de pulso de alta dose oral geralmente pode ser realizada fora do hospital. No entanto, altas doses só devem ser tomadas em casa, se uma pessoa competente estiver presente (incluindo, por um tempo mais longo após a administração do medicamento) e deve ser tomado nos dias do tratamento médico ou se um representante informar que pode ser alcançado em todos os momentos, se necessário.
--	---

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.

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

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	azatioprina
Nome comercial	Imunen®
Apresentação	Comprimido revestido 50 mg: embalagens com 200 comprimidos.
Detentor do registro	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. – CNPJ 44734671000151 Registro: 1376401280017 Processo: 25001.006828/85
Fabricante	CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltd
Indicação aprovada na Anvisa	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.
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	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.

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

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Micofenolato de mofetila
Nome comercial	CellCept®
Apresentação	Comprimido revestido 500 mg; embalagens com 50 comprimidos.
Detentor do registro	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. – CNPJ 44734671000151 Registro: 101000539 Processo: 25000.023446/9578
Fabricante	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	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.
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	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.

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

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	metotrexato
Nome comercial	FAULDMETRO®
Apresentação	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).
Detentor do registro	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA – CNPJ 61.230.314/0001-75 Registro: 100330137 / Processo: 25351.191618/2006-14
Fabricante	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	<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.
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 dose do metotrexato para indicações oncológicas é habitualmente baseada na área de superfície corpórea (m ²) 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 1, Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5 e Tabela 6*).

Tabela 1 - Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil- ciclofosfamida IV.

Medicamento: Ciclofosfamida IV			
Dosagem unitária: Apresentação (caixa): Cartucho com 10 frascos-ampola de 200mg Concentração: 200mg Forma farmacêutica: intravenosa			
Menor preço de compras públicas, via BPS (unitário por frasco)^a	R\$ 52,00	Menor preço unitário via PMVG	R\$ 15,71
Preço da apresentação (10 frascos)	R\$ 520,00	Preço da apresentação	R\$ 157,10
Custo do tratamento por ciclo ^b	R\$260,00 (5 frascos)	Custo do tratamento por ciclo, via PMVG	R\$ 78,55 (5 frascos)

^a: Fonte: Bases anuais compiladas do Ministério da Saúde, ano base 2026 – compra realizada município Redenção -PA – Ano 2020 - Código compra 8966;; ^b: Varia conforme peso e altura e resposta do paciente. Os cálculos foram realizados considerando 70kg e 1,70m, considerando 500mg/m². Dados tabela CMED de fevereiro 2026 - 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 FA VD TRANS X 20 ML (REST HOSP)- GENUXAL

Tabela 2 - Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - ciclofosfamida oral.

Medicamento: Ciclofosfamida oral			
Dosagem unitária: Apresentação (caixa): 50 Comprimidos Concentração: 50mg Forma farmacêutica: oral			
Menor preço de compras públicas, via BPS (unitário por comprimido)^a	R\$ 0,95	Menor preço unitário via PMVG	R\$ 1,16
Preço da apresentação (caixa com 50 comprimidos)^b considerando BPS	R\$ 47,50	Preço da apresentação	R\$ 58,15
Custo do tratamento diário e mensal, considerando BPS (por indivíduo)^c	Diário*: R\$ 4,75 Mensal: R\$ 142,50	Custo do tratamento diário e mensal, via PMVG	Diário*: R\$ 5,80 Mensal: R\$ 174,00
Custo do tratamento anual por indivíduo, considerando BPS	R\$ 1.710,00	Custo do tratamento anual por indivíduo, considerando o PMVG	R\$ 1.044,00

^a: 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

Tabela 3 - Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - rituximabe.

Medicamento: Rituximabe			
Dosagem unitária: Apresentação (caixa): Caixa com 1 ou 2 frascos com 10 mL cada (100 mg / 10 mL) Forma farmacêutica: intravenosa			
Menor preço de compras públicas, via BPS (unitário) ^a	R\$ 666,68	Menor preço unitário via PMVG	R\$ 1.127,79
Preço da apresentação (caixa com 2 frascos)	R\$ 1.333,36	Preço da apresentação	R\$ 1.127,79
Custo do ciclo de tratamento (ciclo de 6 meses) ^b, considerando BPS	R\$ 3.333,40 (5 frascos)	Custo do tratamento por ciclo considerando PMVG	R\$ 5.638,95 (5 frascos)

^a: Fonte: Bases anuais compiladas pelo Ministério da Saúde, ano-base 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/m².

Tabela 4- Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - azatioprina.

Medicamento: Azatioprina			
Dosagem unitária: Apresentação (caixa): 200 comprimidos Concentração: 50mg Forma farmacêutica: comprimido			
Menor preço de compras públicas, via BPS (unitário) ^a	R\$ 0,08	Menor preço unitário via PMVG	R\$ 2,60
Preço da apresentação (caixa com 200 cp)	R\$ 16,00	Preço da apresentação (caixa com 200cp)	R\$ 519,46
Custo do tratamento por mensal e anual ^b, considerando BPS e valor por comprimido	Mensal: R\$ 7,20 Anual: R\$ 87,40	Custo do tratamento mensal e anual considerando valor de comprimido	Mensal: R\$ 234,00 Anual: R\$ 2.808,00

^a: Fonte: Bases anuais compiladas pelo Ministério da Saúde, ano-base 2026 - Compra realizada Secretaria do Estado de São Paulo - Ano 2021 - Código compra: 35103; ^b: 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); ^c: Dados tabela CMED de fevereiro 2026 - 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 200- IMUNEN

Tabela 5- Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil - metotrexato.

Medicamento: metotrexato			
Dosagem unitária: Apresentação (caixa): 25 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL com frasco de 2ml x 5 frascos Concentração: 25mg/ml Forma farmacêutica: intravenoso			
Mediana preço de compras públicas, via BPS (unitário) ^a	R\$ 20,30	Menor preço unitário via PMVG	R\$ 48,89
Preço da apresentação (5 frascos)	R\$ 101,50	Preço da apresentação (caixa 5 frascos)	R\$ 244,43
Custo do tratamento anual^b, considerando BPS	R\$ 527,80 (26 frascos)	Custo do tratamento anual^b PMVG	R\$ 1.271,14 (26 frascos)

^a: 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/m²; c: Dados tabela CMED de fevereiro 2026 - 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML- RUXIENCE.

Tabela 6- Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil- micofenolato de mofetila.

Medicamento: micofenolato de mofetila			
Dosagem unitária: Apresentação (caixa): 500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 50cp Concentração: 500mg Forma farmacêutica: comprimido			
Menor preço de compras públicas, via BPS (unitário) ^a	R\$ 0,68	Menor preço unitário via PMVG	R\$ 11,91
Preço da apresentação (caixa 50 cp)	R\$ 34,00	Preço da apresentação (caixa 50 cp)	R\$ 595,57
Custo do tratamento por mensal e anual ^b, considerando BPS e valor por comprimido	Mensal: R\$ 40,80 Anual: R\$ 489,60	Custo do tratamento mensal e anual, considerando PMVG e valor por	Mensal: 714,60 Anual: 8.575,20

		comprimido	
--	--	-------------------	--

^a: 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; ^b: 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 *Quadro 6*. Detalhes adicionais são apresentados no Apêndice 1.

Quadro 6. Pergunta PICOS elaborada para execução deste PTC.

P	Pacientes com vasculite ANCA-associadas com indicação de tratamento de manutenção
I	Rituximabe, Micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida
C	Observação ou placebo
O	Taxa de recaída, taxa de adesão, qualidade de vida, efeitos adversos graves e infecções graves.
S	Ensaaios clínicos randomizados (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

7

Tabela 7- 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 12 meses, 1000mg/dia após 18 meses e interrompido após 42 meses (n= 76)

Fonte: elaboração própria.

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.

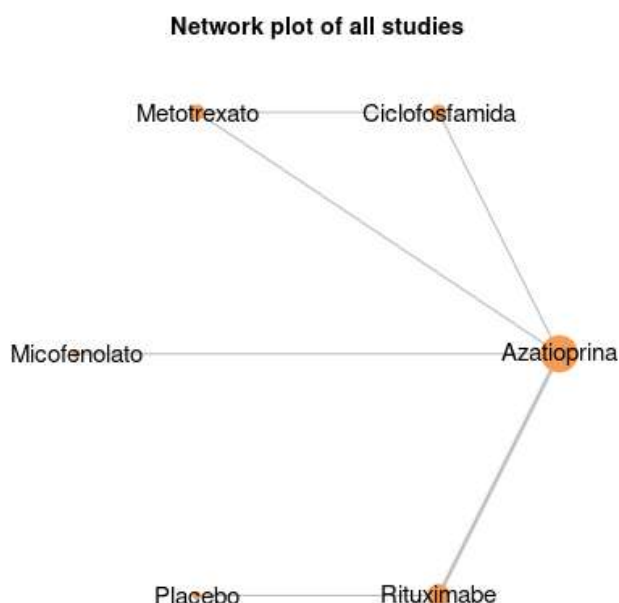


Figura 1. Geometria da meta-análise em rede para o desfecho: taxa de recaída.

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).

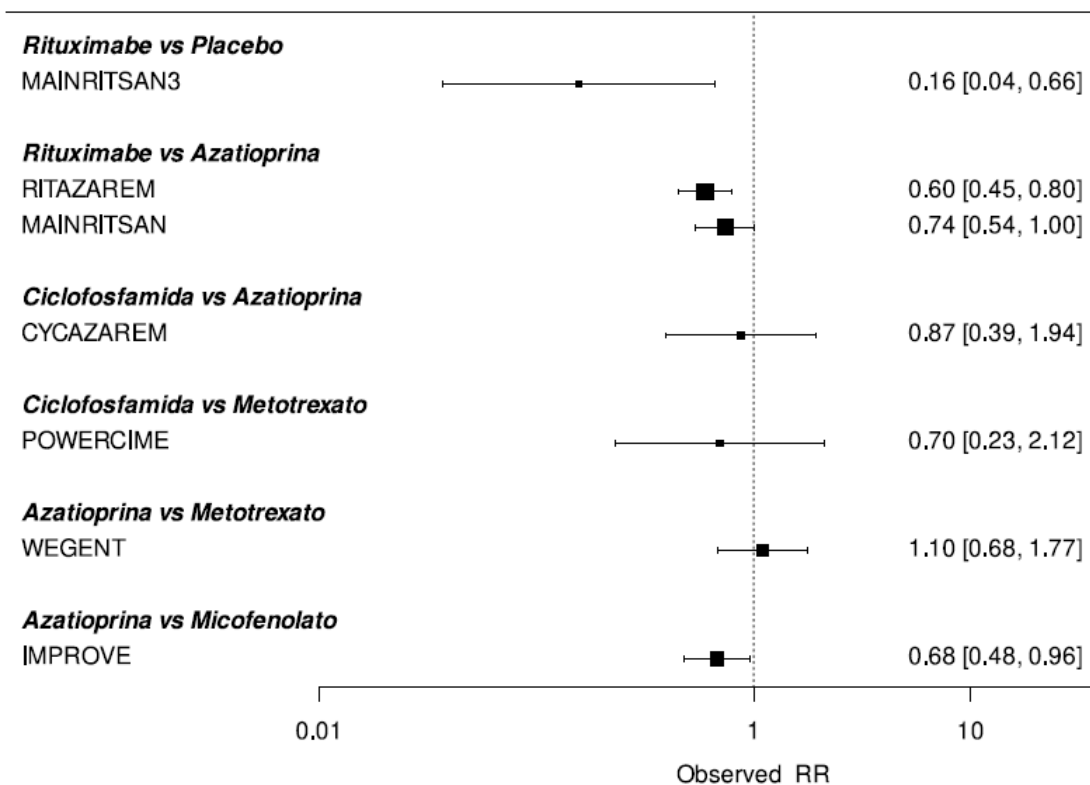


Figura 2. Gráfico de floresta dos efeitos relativos das comparações diretas disponíveis para o desfecho: taxa de recaída

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).

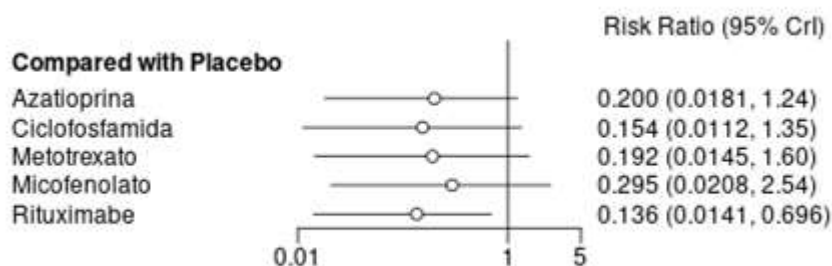


Figura 3. Forest plot dos efeitos relativos de cada intervenção em comparação com placebo para o desfecho: taxa de recaída.

A Tabela 8 demonstra as estimativas de efeito para cada comparação por pares de tratamento.

Tabela 8. Estimativa de efeito para as comparações dos pares de intervenção. Desfecho: taxa de recaída

	Azatioprina	Ciclofosfamida	Metotrexato	Micofenolato	Placebo	Rituximabe
Azatioprina	Azatioprina	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)
Ciclofosfamida	1,28 (0,42, 3,9)	Ciclofosfamida	1,22 (0,4, 4,09)	1,91 (0,37, 9,7)	6,47 (0,74, 88,91)	0,87 (0,22, 3,52)
Metotrexato	1,05 (0,35, 2,85)	0,82 (0,24, 2,51)	Metotrexato	1,56 (0,3, 7,35)	5,2 (0,62, 69,06)	0,72 (0,18, 2,57)
Micofenolato	0,67 (0,2, 2,25)	0,52 (0,1, 2,72)	0,64 (0,14, 3,32)	Micofenolato	3,38 (0,39, 48,17)	0,46 (0,11, 2,02)
Placebo	0,2 (0,02, 1,24)	0,15 (0,01, 1,35)	0,19 (0,01, 1,6)	0,3 (0,02, 2,54)	Placebo	0,14 (0,01, 0,7)
Rituximabe	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)	Rituximabe
Fonte:	elaboração própria.	*Estimativas	em RR	considerando a intervenção	(coluna)	vs. comparador (linha).

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 9*). 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 9- Ranking de probabilidade para o desfecho: taxa de recaída.

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

Fonte: elaboração própria.

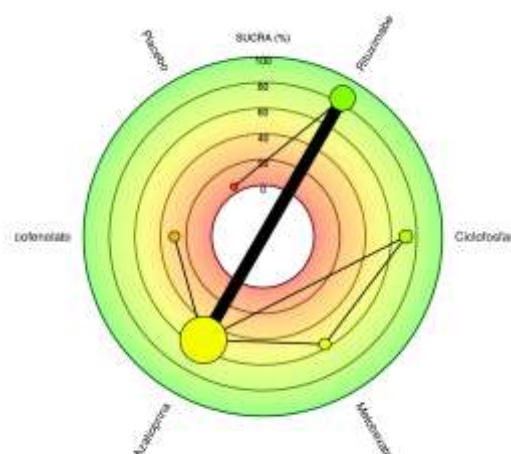


Figura 4. Ranking e SUCRA para o desfecho: taxa de recaída.

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*).

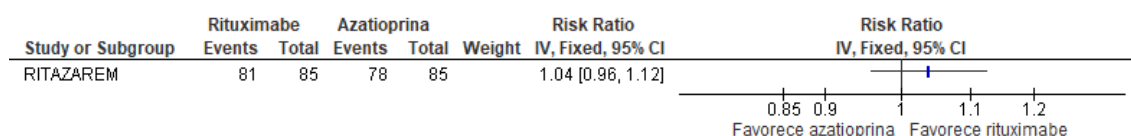


Figura 5. Gráfico de floresta do efeito relativo para o desfecho: taxa de adesão.

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).

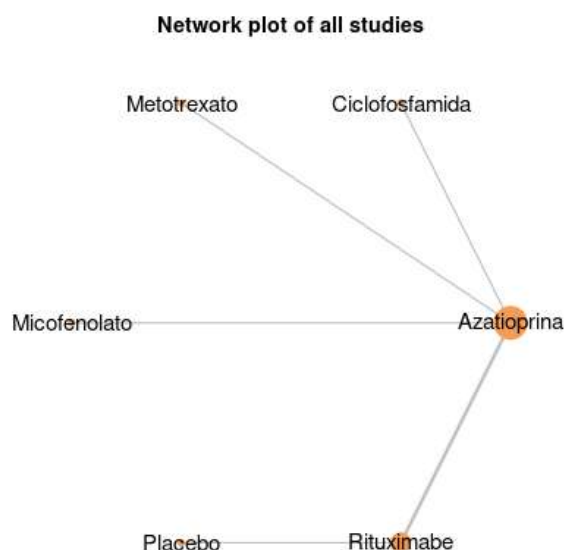


Figura 6. Geometria da meta-análise em rede para o desfecho: efeitos adversos graves

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).

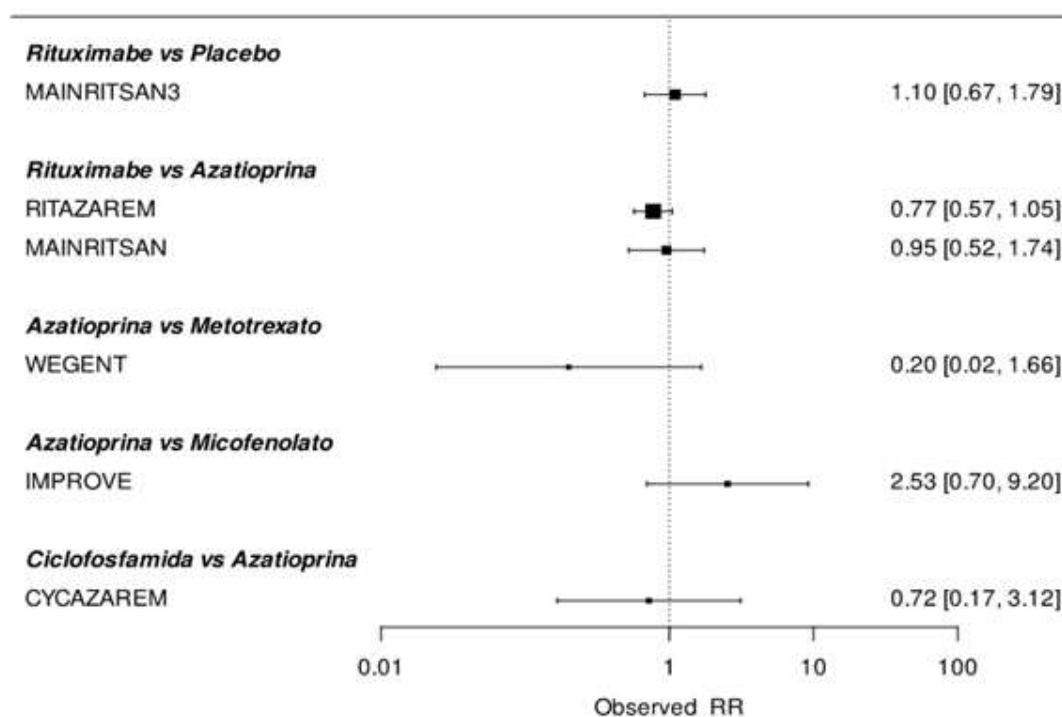


Figura 7. Forest plot dos efeitos relativos das comparações diretas disponíveis para o desfecho: efeitos adversos graves.

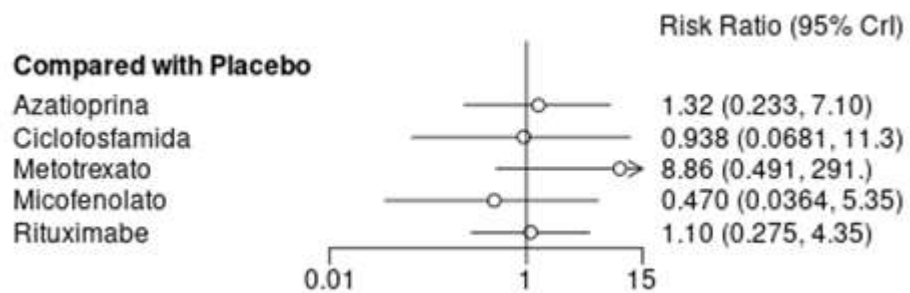


Figura 8. Forest plot dos efeitos relativos de cada intervenção em comparação com placebo para o desfecho: efeitos adversos graves.

A Tabela 10 demonstra as estimativas de efeito para cada comparação por pares de tratamento.

Tabela 10- Estimativa de efeito para as comparações dos pares de intervenções. Desfecho: efeitos adversos graves.

	Azatioprina	Ciclofosfamida	Metotrexato	Micofenolato	Placebo	Rituximabe
Azatioprina	Azatioprina	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)
Ciclofosfamida	1,41 (0,21, 10,76)	Ciclofosfamida	9,73 (0,45, 389,87)	0,51 (0,03, 7,7)	1,07 (0,09, 14,68)	1,18 (0,14, 11)
Metotrexato	0,15 (0,01, 1,5)	0,1 (0, 2,2)	Metotrexato	0,05 (0, 1)	0,11 (0, 2,03)	0,13 (0, 1,53)
Micofenolato	2,77 (0,47, 19,64)	1,98 (0,13, 29,61)	19,64 (1, 703,12)	Micofenolato	2,13 (0,19, 27,44)	2,31 (0,31, 21)
Placebo	1,32 (0,23, 7,1)	0,94 (0,07, 11,34)	8,86 (0,49, 290,78)	0,47 (0,04, 5,35)	Placebo	1,1 (0,28, 4,35)
Rituximabe	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)	Rituximabe

Fonte: elaboração própria. *Estimativas em RR considerando a intervenção (coluna) vs. comparador (linha).

A Tabela 11 a seguir demonstra as estimativas de probabilidades para cada posto do ranking de tratamentos.

Tabela 11- Ranking de probabilidades para o desfecho: efeitos adversos graves

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

Fonte: elaboração própria.

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.

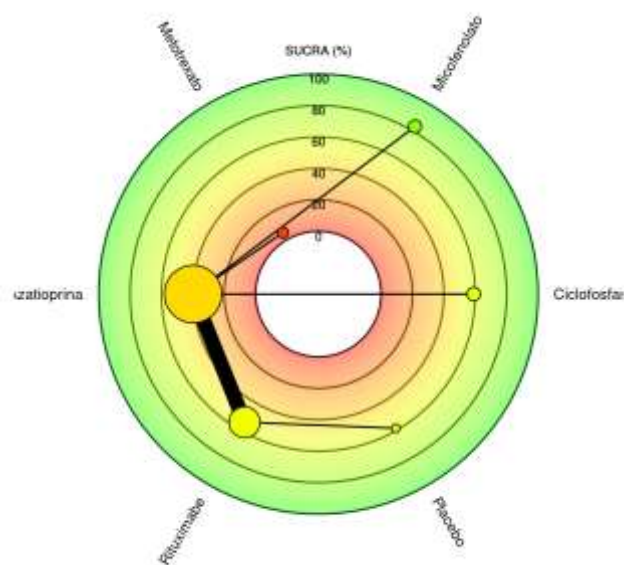


Figura 9. Ranking e SUCRA para o desfecho: efeitos adversos graves.

Infeções 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.

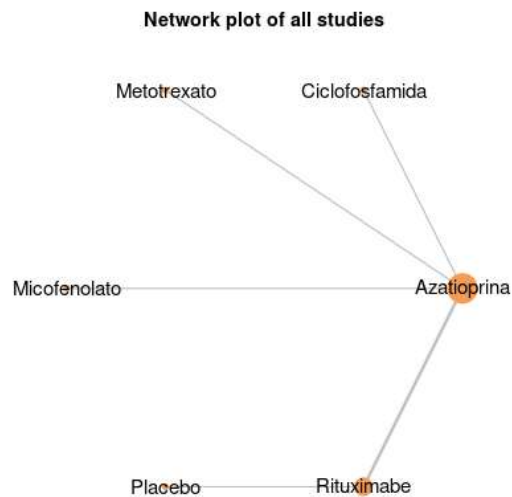


Figura 10. Geometria da meta-análise em rede para o desfecho: infecções graves.

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).

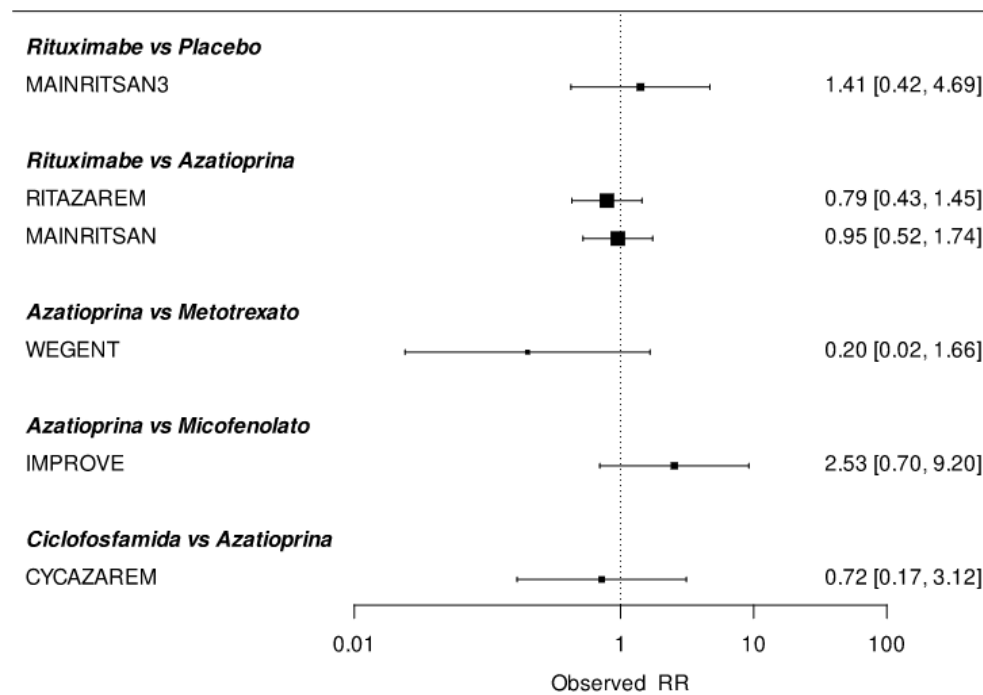


Figura 11. Gráfico de floresta dos efeitos relativos das comparações diretas disponíveis para o desfecho: infecções graves.

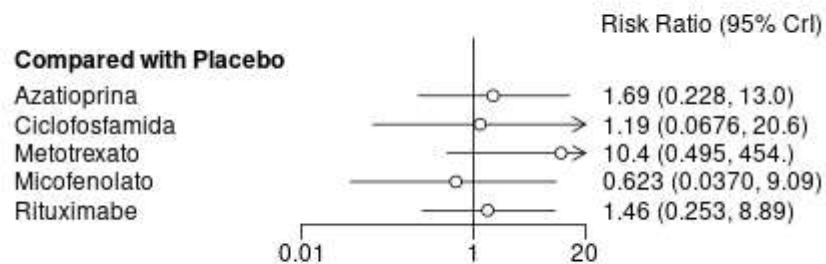


Figura 12. Gráfico de floresta dos efeitos relativos de cada intervenção em comparação com placebo para o desfecho: infecções graves.

A Tabela 12 demonstra as estimativas de efeito para cada comparação por pares de tratamento.

Tabela 12- Estimativa de efeito para as comparações dos pares de intervenções. Desfecho: infecções graves.

	Azatioprina	Ciclofosfamida	Metotrexato	Micofenolato	Placebo	Rituximabe
Azatioprina	Azatioprina	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)
Ciclofosfamida	1,41 (0,2, 11,11)	Ciclofosfamida	8,84 (0,43, 370,88)	0,53 (0,03, 7,93)	0,84 (0,05, 14,78)	1,22 (0,14, 12,16)
Metotrexato	0,17 (0,01, 1,62)	0,11 (0, 2,33)	Metotrexato	0,06 (0, 1,07)	0,1 (0, 2,02)	0,15 (0, 1,67)
Micofenolato	2,66 (0,47, 18,9)	1,88 (0,13, 28,86)	16,82 (0,94, 724,72)	Micofenolato	1,61 (0,11, 27,03)	2,31 (0,31, 20,57)
Placebo	1,69 (0,23, 13,03)	1,19 (0,07, 20,57)	10,43 (0,49, 453,56)	0,62 (0,04, 9,09)	Placebo	1,46 (0,25, 8,89)
Rituximabe	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)	Rituximabe

Fonte: elaboração própria. *Estimativas em RR considerando a intervenção (coluna) vs. comparador (linha).

A Tabela 13 a seguir demonstra as estimativas de probabilidades para cada posto do ranking de tratamentos.

Tabela 13- Ranking de probabilidades para o desfecho: taxa de recaída

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

Fonte: elaboração própria.

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.

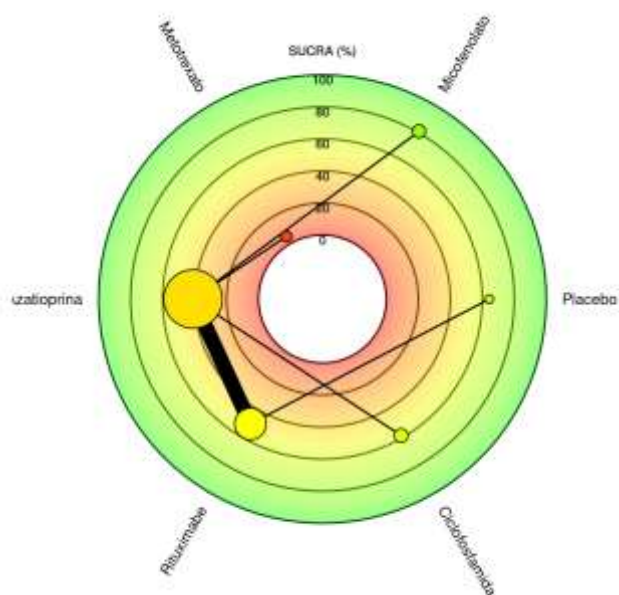


Figura 13. Ranking e SUCRA para o desfecho: infecções graves.

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 *Tabela 14, Tabela 15, Tabela 16, Tabela 17 e Tabela 18*.

Tabela 14- 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
Rituximabe	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 ^a
Azatioprina	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 ^{b, c}
Ciclofosfamida	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 ^{b, c}
Metotrexato	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 ^{b, d}
Micofenolato	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 ^{b, d}

Fonte: elaboração própria. RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de Credibilidade;

^a Reduzido um nível de confiança na evidência, devido a grave imprecisão nas estimativas (ICr cruza um limiar)

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

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

^d 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 15 - 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
Rituximabe	170 participantes (1 estudo)	92 por 100	1,04 (0,96 a 1,12)	3,68 (-3,68 a 11,04)	NA	⊕⊕○○ Baixa ^{a, b}

Fonte: elaboração própria. **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

^aReduzido um nível de confiança na evidência, devido a graves limitações metodológicas no estudo incluído (estudo com algumas preocupações quanto a desvios da intervenção planejada)

^bReduzido um nível de confiança na evidência, devido a grave imprecisão na estimativa (IC cruza um limiar)

Tabela 16. 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
Rituximabe vs. Azatioprina	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 ^{a, b}
Rituximabe vs. Placebo	97 participantes (1 estudo)	Não houve diferenças relevantes entre os grupos de estudo.	⊕⊕○○ Baixa ^b
Azatioprina vs Metotrexato	41 participantes (1 estudo)	Não houve diferenças relevantes entre os grupos de estudo.	⊕○○○ Muito baixa ^{a, b}

Fonte: elaboração própria.

^aReduzido um nível de confiança na evidência, devido a graves limitações metodológicas nos estudos incluídos (estudo com algumas preocupações quanto a desvios da intervenção planejada)

^bReduzido dois níveis de confiança na evidência, devido a muito grave imprecisão na estimativa (poucos estudos e tamanho ótimo da informação não atingido)

Tabela 17 - 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
Rituximabe	192 participantes (3 estudos)	38,3 por 100	1,1 (0,28, 4,35)	3,83 (-27,58 a 128,31)	54,08	⊕⊕○○ Baixa ^a
Azatioprina	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 ^{b, c}
Ciclofosfamida	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 ^{b, c}
Metotrexato	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 ^{b, c}
Micofenolato	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 ^{b, c}

Fonte: elaboração própria. RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de Credibilidade.

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

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

^c 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 18 - 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
Rituximabe	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 ^{a, b}
Azatioprina	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 ^{a, b}
Ciclofosfamida	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 ^{a, b}
Metotrexato	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 ^{a, b}
Micofenolato	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 ^{a, b}

Fonte: elaboração própria. RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de Credibilidade.

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

^b 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 19*.

Tabela 19 - 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	<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> <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>
American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline (64)		2021	<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>
Canadian Vasculitis Research Network (65)		2020	<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>

Fonte: elaboração própria.

11.1 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.

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 7.

Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

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

Fonte: elaboração própria.

12.1.2 Métodos

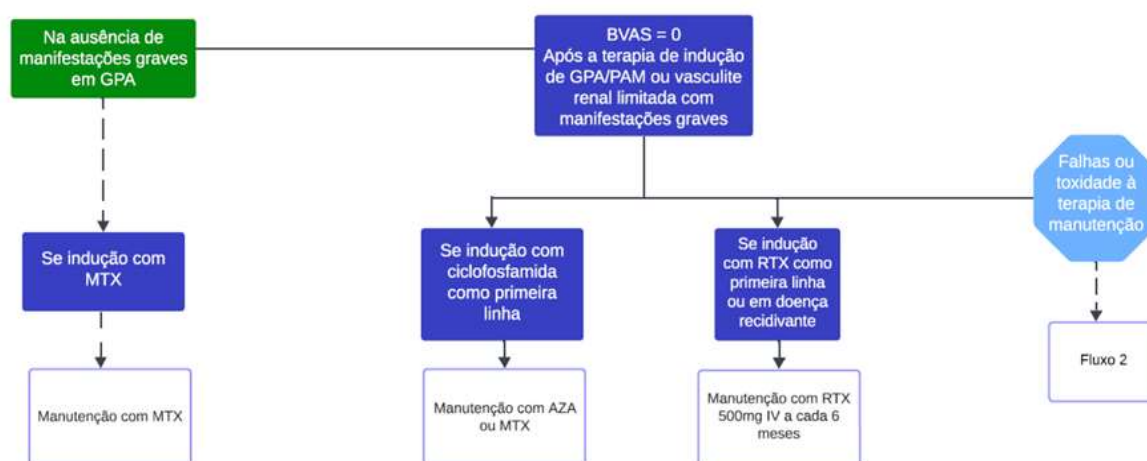
12.1.2.1 População de estudo

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.

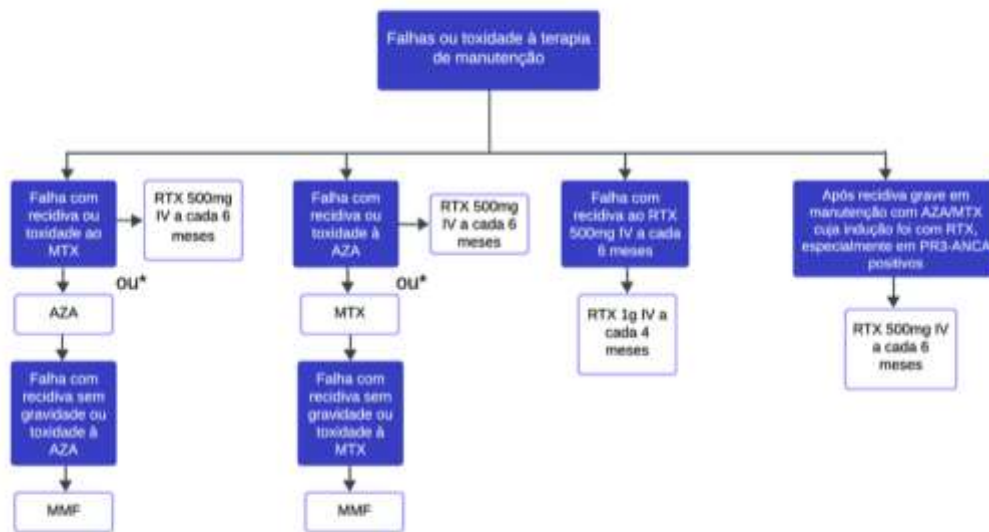
Esse fluxo terapêutico, elaborado por um especialista, está detalhado no fluxograma apresentado na Figura 11. Os pacientes que apresentaram falhas ou toxicidade com azatioprina, rituximabe e metotrexato não foram incluídos nesta análise por falta de dados epidemiológicos (fluxo 2).

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.

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

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 20, são apresentados os valores de utilidade utilizados no modelo.

Tabela 20- 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)
Recaídas evitadas (remissão) - metotrexato	0,34	Beta	Puechal et al. (2016)
Recaídas evitadas (remissão) -azatioprina	0,26	Beta	Puechal et al. (2016)
Recaídas evitadas (remissão) - Rituximabe	0,61	Beta	Charles et al.(2020)
Recaídas evitadas (remissão) – manejo atual	0,31	Beta	Charles et al.(2020)

Fonte: elaboração própria. Legenda: SUS: Sistema Único de Saúde; ANCA: Anticorpos Anticitoplasma 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 21 são apresentados os custos utilizados no modelo

Tabela 21- Custos utilizados no modelo.

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

Dosagem de creatinina	R\$ 5,18 ^a	12	R\$ 62,16	SIGTAP	02.02.01.031-7
Dosagem transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	R\$ 5,63 ^a	12	R\$ 67,54	SIGTAP	02.02.01.064-3
Dosagem transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	R\$ 5,63 ^a	12	R\$ 67,54	SIGTAP	02.02.01.065-1
Dosagem gama-glutamil transferase (gamaGT)	R\$ 9,83 ^a	12	R\$ 117,94	SIGTAP	02.02.01.046-5
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 10,36 ^a	12	R\$ 124,32	SIGTAP	02.02.05.001-7
Proteinúria de 24 horas	R\$ 5,71 ^a	12	R\$ 68,54	SIGTAP	02.02.05.011-4
Tomografia computadorizada de seios paranasais	R\$ 242,90 ^a	1	R\$ 242,90	SIGTAP	02.06.01.004-4
Tomografia computadorizada de tórax	R\$ 381,95 ^a	1	R\$ 381,95	SIGTAP	02.06.02.003-1

Monitoramento Rituximabe

Dosagem sérica de IgG	R\$ 0,00 ^a	4	R\$ 0,00	SIGTAP	02.02.03.017-2	R\$ 0,00
Dosagem sérica de IgG	R\$ 0,00 ^a	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 ^b	2	R\$ 6.666,80	BPS, 2025		R\$ 6.666,80
Azatioprina oral (2mg/kg/dia)	R\$ 87,60 ^c	1	R\$ 87,60	BPS, 2025		R\$ 87,60
Metotrexato IV (0,3mg/kg/dia)	R\$ 527,80 ^d	1	R\$ 527,80	BPS, 2025		R\$ 527,80

por 12 meses

Tratamento Recaída Rituximabe							
Rituximabe IV 1g a cada 4 meses	R\$ 6.666,80 ^e	3	R\$ 20.000,40	BPS, 2025			R\$ 20.000,40
Tratamento Recaída Azatioprina							
Metotrexato IV (0,3mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 527,80 ^d	1	R\$ 527,80	BPS, 2025			R\$ 527,80
Tratamento Recaída Metotrexato							
Azatioprina oral (2mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 87,60 ^c	1	R\$ 87,60	BPS, 2025			R\$ 87,60
Tratamento de eventos adversos graves							
Hospitalização por infecções graves em dias	R\$ 20,06 ^a	5	R\$ 100,30	SIGTAP	08.02.01.019-9		R\$ 100,30

Fonte: elaboração própria; Nota:^aValor aplicado à taxa de correção de 2,8; ^bValor tratamento em 6 meses;^cValor do tratamento em 1 ano; ^dValor do tratamento em 2 anos (ano 1 = 186 frascos; ano 2= 26 frascos); ^eValor 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.

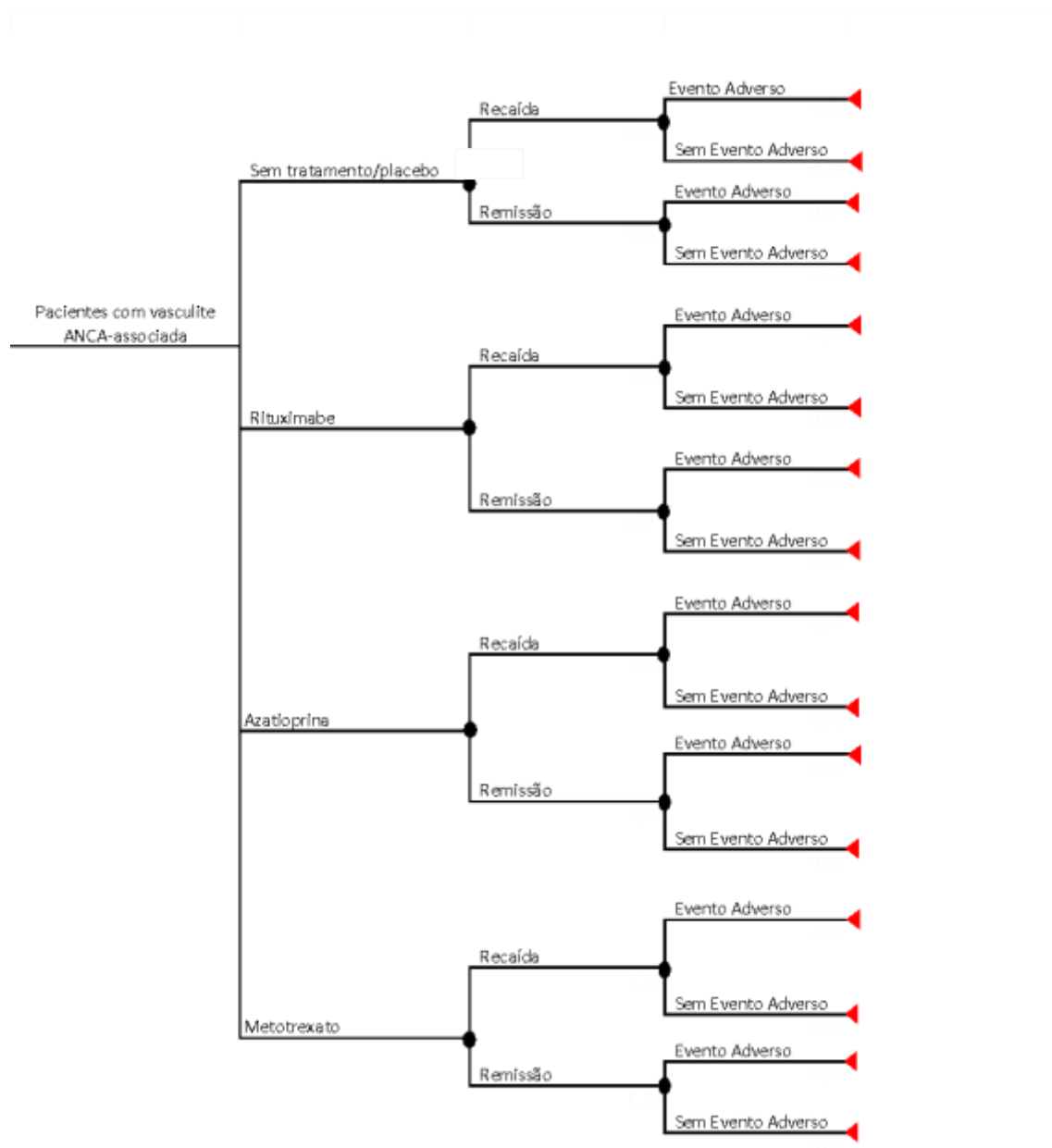


Figura 15. Árvore de decisão.

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 22 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 22, são apresentados os custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade.

Tabela 22 - 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 grave evitado	EA	RCEI recaída evitada
Manejo atual	R\$ 3.737,90		0,700		0,31				
Rituximabe	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
Azatioprina	R\$ 13.542,70	R\$ 9.804,80	0,476	-0,224	0,26	-0,049	-R\$ 43.771,36		-R\$ 200.665,10
Metotrexato	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.

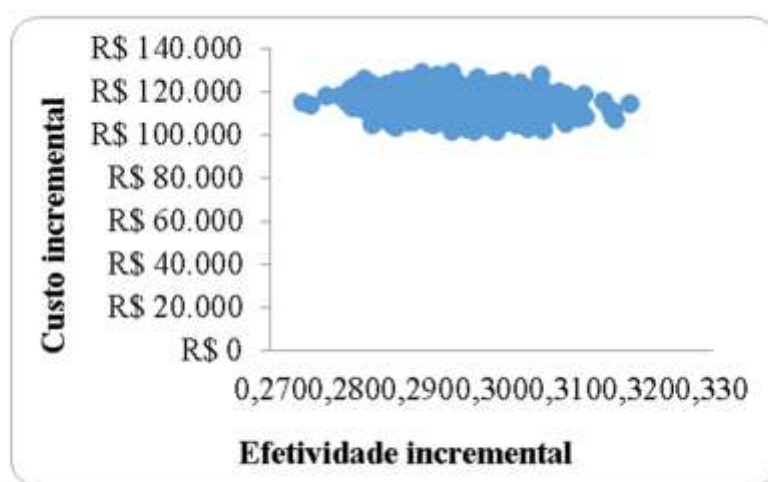


Figura 16. Gráfico da análise de sensibilidade RCEI rituximabe para desfecho recaída evitada.

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.

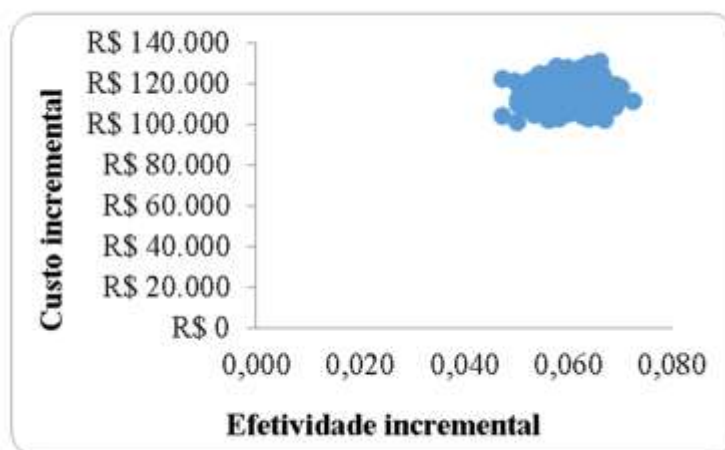


Figura 17. Gráfico da análise de sensibilidade RCEI rituximabe para desfecho evento adverso grave evitado.

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 23* detalha a população elegível para o tratamento de manutenção.

Tabela 23- População elegível para a AIO.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
População maior de 18 anos	168.071.704	169.485.837	170.824.689	172.138.164	173.427.443	IBGE
Prevalência de vasculite ANCA-associada	1.513	1.525	1.537	1.549	1.561	Pierini et al. 2019
Pacientes em manutenção	756	763	769	775	780	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 24*.

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 a 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 24- Market Share para a AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
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%
	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Cenário Proposto 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
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%
	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Cenário Proposto 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
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%
	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

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 25* são apresentados os custos utilizados no modelo.

Tabela 25 - Custos utilizados no modelo.

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

Dosagem de creatinina	R\$ 5,18 ^a	12	R\$ 62,16	SIGTAP	02.02.01.031-7	
Dosagem transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	R\$ 5,63 ^a	12	R\$ 67,54	SIGTAP	02.02.01.064-3	
Dosagem transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	R\$ 5,63 ^a	12	R\$ 67,54	SIGTAP	02.02.01.065-1	
Dosagem gama-glutamil transferase (gamaGT)	R\$ 9,83 ^a	12	R\$ 117,94	SIGTAP	02.02.01.046-5	
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 10,36 ^a	12	R\$ 124,32	SIGTAP	02.02.05.001-7	
Proteinúria de 24 horas	R\$ 5,71 ^a	12	R\$ 68,54	SIGTAP	02.02.05.011-4	
Tomografia computadorizada de seios paranasais	R\$ 242,90 ^a	1	R\$ 242,90	SIGTAP	02.06.01.004-4	
Tomografia computadorizada de tórax	R\$ 381,95 ^a	1	R\$ 381,95	SIGTAP	02.06.02.003-1	
Monitoramento Rituximabe						
Dosagem sérica de IgG	R\$ 0,00 ^a	4	R\$ 0,00	SIGTAP	02.02.03.017-2	R\$ 0,00
Dosagem sérica de IgG	R\$ 0,00 ^a	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 ^b	2	R\$ 6.666,80	BPS, 2025		R\$ 6.666,80
Azatioprina oral (2mg/kg/dia)	R\$ 87,60 ^c	1	R\$ 87,60	BPS, 2025		R\$ 87,60
Metotrexato IV (0,3mg/kg/dia)	R\$ 527,80 ^d	1	R\$ 527,80	BPS, 2025		R\$ 527,80

por 12 meses

Tratamento Recaída Rituximabe							
Rituximabe IV 1g a cada 4 meses	R\$ 6.666,80 ^e	3	R\$ 20.000,40	BPS, 2025			R\$ 20.000,40
Tratamento Recaída Azatioprina							
Metotrexato IV (0,3mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 527,80 ^d	1	R\$ 527,80	BPS, 2025			R\$ 527,80
Tratamento Recaída Metotrexato							
Azatioprina oral (2mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 87,60 ^c	1	R\$ 87,60	BPS, 2025			R\$ 87,60
Tratamento de eventos adversos graves							
Hospitalização por infecções graves em dias	R\$ 20,06 ^a	5	R\$ 100,30	SIGTAP	08.02.01.019-9		R\$ 100,30
Fonte:			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 de 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*

26 e Figuras 18 e 19.

Tabela 26 - Resultado do impacto orçamentário para uma possível incorporação do rituximabe, azatioprina e metotrexato para tratamento em manutenção em pacientes com vasculite associada à ANCA.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
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
AIO 1	R\$ 5.963.660	R\$ 7.076.162	R\$ 8.202.777	R\$ 9.344.799	R\$ 10.501.820	R\$ 41.089.218
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
AIO 2	R\$ 5.963.660	R\$ 7.376.406	R\$ 8.657.316	R\$ 9.938.282	R\$ 11.219.300	R\$ 43.154.964
Fonte:	elaboração própria.					

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. Impacto orçamentário com a incorporação dos três medicamentos – cenário conservador.*).

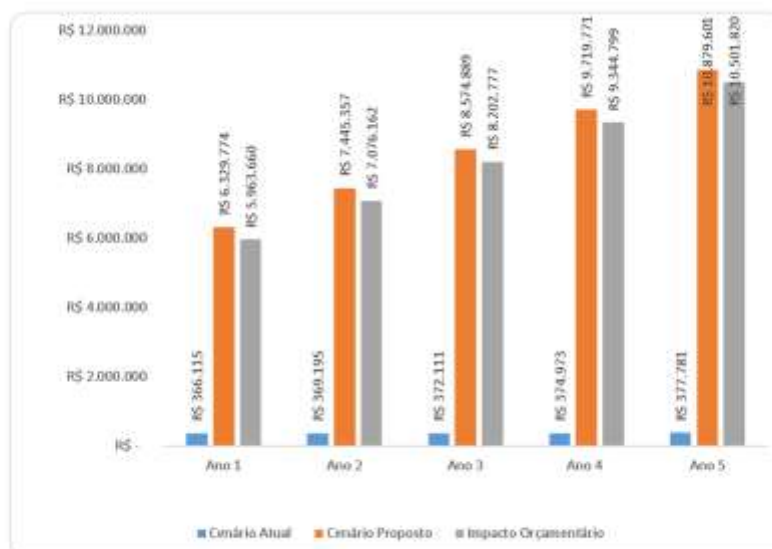


Figura 18. Impacto orçamentário com a incorporação dos três medicamentos – cenário conservador.

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*).

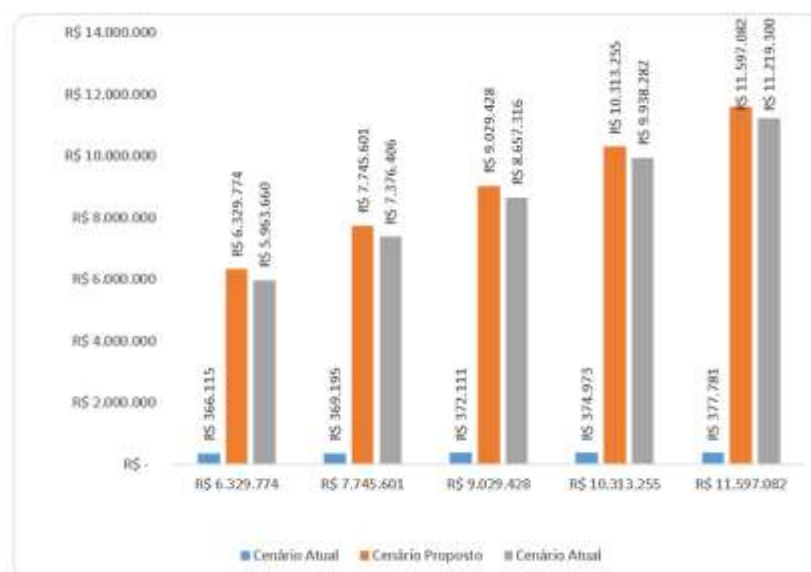


Figura 19. Impacto orçamentário com a incorporação dos três medicamentos – cenário agressivo

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 27).

Tabela 27- 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
AIO 1	R\$ 6.072.577	R\$ 7.200.961	R\$ 8.343.645	R\$ 9.501.949	R\$ 10.675.460
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
AIO 2	R\$ 5.859.017	R\$ 7.251.356	R\$ 8.511.736	R\$ 9.772.167	R\$ 11.032.648
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

Fonte: elaboração própria. **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 da 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 anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). A busca foi realizada em 25 de julho de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- Anvisa Ensaios Clínicos: M31.3 - Granulomatose de Wegener e M31.7 - Poliangiíte microscópica (70)
- 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)
- 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), na 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 anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (Quadro 8).

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de manutenção de pacientes com vasculite associada aos anticorpos anticitoplasma 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 3ª (9)	Anvisa (2024) EMA (2022) FDA (2021)	NICE: favorável em 2022 CDA: desfavorável em 2023

KYV-101	Terapia avançada	IV	Fase 1 e 2 ^b (10)	-	-
Sparsentan	Antagonista do receptor da angiotensina II; Antagonista do receptor da endotelina ET-A	VO	Fase 2 ^c (11)	-	-

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

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

^a Completo

^b Não recrutando ainda

^c 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 poliangiíte (GPA ou granulomatose de Wegener) e poliangiíte 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 28).

Tabela 28. 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 anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

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

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.

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](#).

16. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO 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 INICIAL DA CONITEC

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.

18. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 17/2026 recebeu 107 contribuições, das quais 104 consideradas válidas. Duas contribuições foram testes realizados pela equipe e uma contribuição se referia a outro tema. As manifestações foram majoritariamente favoráveis à incorporação das tecnologias avaliadas para o tratamento de manutenção das vasculites associadas ao ANCA, com apenas uma contribuição contrária. Os participantes destacaram a ampliação do acesso ao tratamento, a necessidade de mais opções terapêuticas e benefícios relacionados ao controle da doença, à manutenção da remissão, à prevenção de recidivas e à melhora da qualidade de vida. Também foram apontados desafios relacionados ao custo, ao acesso aos medicamentos e à ocorrência de eventos adversos, no entanto, prevaleceu a percepção de que os benefícios clínicos e sociais das tecnologias podem superar essas limitações, contribuindo para maior equidade no SUS.

Método de análise de dados qualitativos

Para a análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública (CP) nº 17/2026, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Análise dos resultados

A Consulta Pública nº 17/2026 esteve disponível entre 12/3/2026 e 31/3/2026, período em que foram recebidas 107 contribuições, das quais 104 foram consideradas válidas. Duas contribuições corresponderam a testes realizados pela equipe da Secretaria-Executiva da Conitec. Entre as manifestações recebidas, observou-se predominância de posicionamentos favoráveis à incorporação das tecnologias, havendo apenas uma contribuição desfavorável. Os segmentos com maior participação foram profissionais de saúde (n = 65) e pessoas que convivem ou cuidam de alguém com a condição de saúde (n = 18). Em relação ao perfil dos participantes, houve predominância de pessoas que se identificam como mulheres cisgênero (n = 67), na faixa etária de 25 a 39 anos (n = 50) e com autodeclaração de cor/etnia branca (n = 86). Quanto à distribuição geográfica, verificou-se maior concentração de contribuições provenientes da Região Sudeste do Brasil (n = 62) (Tabela 29).

Tabela 29. Caracterização dos participantes da CP nº 17/2026

Características	N	%
Participante	n (104)	%
Profissional de saúde	65	62,5
Interessados no tema	8	7,7
Empresa fabricante da tecnologia	3	2,9
Organização da Sociedade Civil	3	2,9
Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde	18	17,3

Pessoa com a condição de saúde	7	6,7
Faixa etária	n (104)	%
18 a 24 anos	2	1,9
25 a 39 anos	50	48,1
40 a 59 anos	37	35,6
60 anos ou mais	15	14,4
Gênero	n (104)	%
Mulher cisgênero	67	64,4
Homem cisgênero	36	34,6
Homem transgênero	1	1,0
Cor ou etnia	n (104)	%
Branca	86	82,7
Parda	14	13,5
Preta	4	3,8
Regiões brasileiras	n (104)	%
Sudeste	62	59,6
Sul	27	26
Centro-oeste	4	3,8
Norte	4	3,8
Nordeste	7	6,7

Fonte: CP nº 17/2026, Conitec.

A análise qualitativa das contribuições foi organizada em três eixos temáticos: 1) Opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) Experiência com o medicamento em avaliação; e 3) Experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

Das 104 contribuições válidas analisadas, apenas um respondente manifestou-se desfavoravelmente à incorporação da tecnologia, argumentando que o fabricante internacional do micofenolato de mofetila não recomenda seu uso para a indicação de vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Entre os demais respondentes, favoráveis à incorporação, destacaram-se argumentos relacionados principalmente ao acesso ao tratamento, incluindo a limitação do arsenal terapêutico atualmente disponível, à necessidade de ampliação das opções de tratamento, à democratização do acesso e ao elevado custo dos medicamentos. Também foram mencionados o tempo para obtenção dos tratamentos, a necessidade de judicialização, a relação custo-efetividade, a gravidade da condição de saúde, a amplitude do acometimento da doença, a

robustez das evidências científicas e a consolidação do uso desses medicamentos no cenário internacional.

Além disso, os participantes ressaltaram benefícios relacionados ao aumento da sobrevida, à melhora da qualidade de vida e à efetividade dos tratamentos, incluindo o controle da atividade da doença, a redução da morbimortalidade e das complicações, a prevenção de recidivas e a manutenção da remissão. A redução do uso e da dependência de corticosteroides também foi apontada pelos respondentes (*Quadro 9*).

Quadro 9. Opiniões favoráveis à incorporação das tecnologias, presentes na CP nº 17/2026.

Categorias			Trechos ilustrativos
Acesso	Limitação do arsenal terapêutico do SUS	Necessidade de ampliação terapêutica	"O Arsenal terapêutico atual disponível no SUS para tais doenças é limitado, o que dificulta o acesso dos pacientes ao melhor tratamento de manutenção para o controle de suas patologias e os expõe a risco de reativação de doença após o tratamento de indução " (Profissional de saúde). "Quanto mais opções terapêuticas tivermos, podemos ter maior chance de atingir a remissão clínica e evitar desfechos desfavoráveis" (Profissional de saúde).
	Democratização do acesso		"Esses medicamentos são importantes para os pacientes diagnosticados tenham acesso ao tratamento de ponta, democratizando o acesso" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde) "A disponibilidade dessas terapias no SUS promove equidade no acesso ao tratamento adequado" (Profissional de saúde).
	Alto custo		"Medicamentos caros e pouco acessíveis para a população" (Profissional de saúde). "Se trata de remédios de alto custo e que são utilizados em grande quantidade, o que onera ainda mais

		criando barreira para o acesso" (Pessoa com a condição de saúde).
	Tempo de acesso aos medicamentos	"Atualmente o tratamento das vasculites ficam extremamente limitados, principalmente quando falamos de uma população mais humilde. Não há medicamentos para elas. E quando se solicita o processo administrativo demora meses para o medicamento, gerando complicações e sequelas" (Profissional de saúde). "Necessitam de maior agilidade nas burocracias" (Interessado no tema).
	Necessidade de judicialização	"Atendi pacientes portadores de vasculites associadas a ANCA que precisavam iniciar imunobiológicos para controle da doença e tínhamos que recorrer à Defensoria Pública para tentar adquirir a medicação. Infelizmente esse processo demora e muitos pacientes apresentavam uma piora significativa da sua doença com impacto negativo na sua qualidade de vida devido ao atraso na compra e liberação dessas medicações especiais via judicialização" (Profissional de saúde).
	Custo-efetividade	"Redução de custos indiretos: ao evitar a progressão para hemodiálise e reduzir internações por infecções oportunistas, o rituximabe apresenta um perfil de valor agregado favorável ao sistema público" (Profissional de saúde). "Impacto econômico positivo a longo prazo. Embora a incorporação de novas tecnologias envolva investimento inicial, o tratamento eficaz reduz custos associados a internações frequentes, terapias de suporte, procedimentos de alta complexidade e afastamentos prolongados do trabalho" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde).

Gravidade da condição de saúde	"As vasculites associadas ao ANCA são patologias graves, com grande impacto em funcionalidade, qualidade e vida e atividades laborais" (Profissional de saúde). "As vasculites constituem um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias que acometem os vasos sanguíneos, podendo evoluir com dano tecidual progressivo, perda funcional e risco significativo de morbimortalidade" (Profissional de saúde).
Amplitude do acometimento	"É uma doença muito ampla e pode atingir tantas regiões do corpo, minha mãe teve acometimento dos vasos do olho (uveíte), hoje em dia faz tratamento com uma medicação que ajuda com alguns sintomas, mas não é específica" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Evidências robustas	"Recomendados por entidades internacionais de longa data e sem nenhuma política pública para acesso à população paciente das vasculites ANCA" (Profissional de saúde).
Medicamentos consolidados internacionalmente	"Há evidências robustas demonstrando eficácia na manutenção da remissão da doença e na redução do risco de recaídas. Estudos clínicos randomizados e diretrizes internacionais recentes indicam que o Rituximabe apresenta eficácia superior ou comparável às terapias convencionais na manutenção da remissão" (Profissional de saúde).
Ganho de sobrevida	"A facilitação ao acesso do tratamento garante qualidade de vida e aumento da sobrevida dos pacientes com Vasculite ANCA" (Profissional de saúde).
Qualidade de vida	"O acesso adequado ao tratamento contribui para a remissão da doença, melhora significativa da qualidade de vida e maior possibilidade de reinserção social e laboral dos

		pacientes" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde).
Eficácia e efetividade	Controle da atividade da doença	"Estes medicamentos são fundamentais para a preservação de órgãos alvo frequentemente acometidos pelas Vasculites, tais como coração, sistema nervoso central, rins e pulmões" (Profissional de saúde).
	Redução de morbimortalidade e complicações	"A disponibilização dessas medicações no SUS permitirá que pacientes tenham acesso a tratamentos de primeira linha, com maior eficácia e segurança, reduzindo taxas de hospitalização, complicações, incapacidades permanentes e mortalidade" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde).
	Prevenção de recidivas	"Os imunossupressores atuam diretamente na modulação da resposta imune disfuncional, reduzindo a atividade inflamatória, prevenindo recaídas e minimizando a progressão do dano orgânico" (Profissional de saúde).
	Manutenção da remissão	"A utilização de imunossupressores representa um pilar fundamental no manejo terapêutico, especialmente quando se busca não apenas o controle inicial da doença, mas a obtenção de uma remissão sustentada" (Profissional de saúde).
Redução do uso e dependência de corticoides		"O uso racional dessas medicações permite a redução da dependência de corticosteroides , diminuindo efeitos adversos associados ao seu uso prolongado, como osteoporose, diabetes e infecções" (Profissional de saúde).

Fonte: CP nº 17/2026, Conitec.

As contribuições recebidas na consulta pública apontaram como principais efeitos positivos e facilidades relacionados ao uso dos medicamentos em avaliação a eficácia e a efetividade, destacando-se o controle da atividade da doença, a indução e a manutenção da remissão, a prevenção de recidivas e a melhora da sobrevida. Além disso, os participantes mencionaram benefícios relacionados à melhora da qualidade de vida, à redução e ao manejo conhecido dos eventos adversos, à diminuição do uso de corticoides, ao potencial de redução de custos

para o SUS e à possibilidade de adequação terapêutica conforme o perfil dos pacientes (Quadro 10).

Quadro 10. Efeitos positivos e facilidades das tecnologias em avaliação, presentes na CP nº 17/2026.

Categoria		Trechos ilustrativos
Eficácia e efetividade	Controle da doença	"Controle de processo inflamatório e estabilização da doença" (Profissional de saúde) "Melhora clínica do paciente com redução dos marcadores inflamatórios, melhora dos sintomas, principalmente das dores artromialgias e das lesões de pele associadas a vasculites" (Profissional de saúde).
	Remissão	"Os pacientes apresentam manutenção da remissão de doença por longo período" (Profissional de saúde). "Remissão mais rápida e sustentada" (Profissional de saúde).
	Prevenção de recidiva	"Melhor efetividade e menor frequência de complicações no tratamento de manutenção. Ao indicar as medicações dessa consulta pública, a frequência de recidivas foi muito menor" (Profissional de saúde). "A prevenção de recidivas da doença, evitando o acúmulo de dano permanente e toxicidade pelo uso de glicocorticoides. Essas terapias são eficazes em prevenir recidivas e têm um ótimo perfil de segurança" (Interessado no tema).
	Melhora da sobrevida	"Controle mais efetivo e melhorando a sobrevida" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde).
Qualidade de vida		"Traz novamente autonomia ao paciente, mantendo os efeitos do corticoide só que sem tantos efeitos colaterais como os causados pelo corticoide" (Pessoa com a condição de saúde). "O controle da atividade da doença e melhora na qualidade de vida relacionada a saúde destes pacientes" (Profissional de saúde).
Eventos adversos reduzidos e já conhecidos		"Não tenho nenhum tipo de efeito colateral". (Pessoa com a condição de saúde)

	"Efeitos colaterais já conhecidos na literatura" (Profissional de saúde).
Redução do uso de corticoides	"Indução favorável, melhor prognóstico, poupador de corticoide e preserva organismo alvos" (Profissional de saúde).
Menor custo para o SUS	" Com maior taxa de remissão, os pacientes internam menos e geram menos gastos pro SUS " (Profissional de saúde).
Adequação ao perfil dos pacientes	"É importante que o SUS disponha de mais de uma opção de manutenção, pois os pacientes são heterogêneos quanto a perfil clínico, comorbidades, tolerabilidade, função renal, planejamento reprodutivo e risco de recidiva" (Profissional de saúde). "Ambos os agentes são indicados como tratamento de manutenção, devendo a escolha se basear tanto no perfil clínico como citado anteriormente, quanto a características dos pacientes como tolerância e comorbidades que contraindiquem o uso como por exemplo doença renal ou hepática" (Profissional de saúde).

Fonte: CP nº 17/2026, Conitec.

Quanto aos efeitos negativos e às dificuldades, os participantes destacaram principalmente as barreiras de acesso, associadas ao alto custo dos medicamentos e à indisponibilidade no SUS, além da ocorrência de eventos adversos, como mielotoxicidade, hepatotoxicidade, náuseas, intolerância gastrointestinal, citopenias, infecções, infertilidade e risco de toxicidade vesical, entre outros. Também foram mencionadas limitações relacionadas à efetividade e à segurança de determinadas tecnologias, à necessidade de acompanhamento clínico e laboratorial especializado e à individualização do tratamento conforme as características dos pacientes.

Os participantes também destacaram diferenças no impacto financeiro entre os medicamentos, apontando azatioprina e metotrexato como opções de menor custo e, em alguns casos, acessíveis por compra direta, enquanto o rituximabe foi descrito como uma tecnologia de alto custo, o que amplia as dificuldades de acesso ao tratamento.

Quadro 11. Efeitos negativos e dificuldades das tecnologias em avaliação, presentes na CP nº 17/2026.

Categorias		Trechos ilustrativos
Acesso	Custo elevado	" Preço elevado , sem acesso via SUS" (Profissional de saúde).

		" Custo alto para paciente, além de planos de saúde não cobrir estas terapias" (Profissional de saúde).
	Necessidade de judicialização	" Dificuldade de acesso aos medicamentos, apenas por via judicial " (Profissional de saúde).
Eventos adversos	Azatioprina	"A azatioprina, embora amplamente utilizada, pode causar mielotoxicidade, hepatotoxicidade e intolerância gastrointestinal" (Profissional de saúde). "Hepatotoxicidade e eventual toxicidade hematológica com metotrexato e azatioprina, respectivamente" (Profissional de saúde).
	Metotrexato	"Náusea no caso do metotrexato" (Profissional de saúde). "O metotrexato tem limitações em pacientes com disfunção renal e pode causar hepatotoxicidade e citopenias" (Profissional de saúde).
	Micofenolato de Mofetila	"O micofenolato de mofetila também pode cursar com efeitos gastrointestinais, citopenias e infecções " (Profissional de saúde).
	Rituximabe	" Hipogamaglobulinemia no paciente exposta ao rituximabe, especialmente quando o rituximabe é realizado de forma tardia em pacientes com exposição prévia a altas doses cumulativas de ciclofosfamida e prednisona" (Profissional de saúde).
	Ciclofosfamida	" Infertilidade e risco de toxicidade vesical com ciclofosfamida " (Profissional de saúde).
	Não especificados	"Em poucos casos houve efeitos colaterais esperados a medicação como alteração evacuatória" (Profissional de saúde). "Os principais aspectos negativos observados estão relacionados principalmente aos efeitos adversos e à necessidade de monitoramento clínico e laboratorial, tais como: risco de infecções oportunistas, associado ao uso de imunossupressores, possíveis eventos adversos hematológicos e gastrointestinais e toxicidade potencial cumulativa" (Profissional de saúde). "Raramente aumento de transaminases e anemia"

		(Profissional de saúde).
Baixa eficácia/efetividade	Azatioprina	"Azatioprina acaba tendo menos eficácia ainda mais em terapêutica sem nenhuma outra medicação associada" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Micofenolato de mofetila	"Micofenolato de mofetila mostrou-se inferior à azatioprina e não é recomendado como primeira linha" (Profissional de saúde).
Baixa segurança	Toxicidade	" Risco de infecções " (Profissional de saúde). "A ciclofosfamida apresenta a preocupação mais importante em segurança, com toxicidade cumulativa, risco de infertilidade, infecções , mielossupressão e neoplasias, razão pela qual seu uso como manutenção rotineira é menos desejável" (Profissional de saúde).
	Risco de infecções	"O rituximabe é uma opção muito eficaz para manutenção, mas pode estar associado a reações infusionais, hipogamaglobulinemia e maior suscetibilidade a infecções , exigindo monitoramento adequado" (Profissional de saúde).
Necessidade de cuidados especializados		"O rituximabe precisa ser utilizado em ambiente hospitalar , então é bem complicado comprar e depois conseguir usar o mesmo" (Pessoa com a condição de saúde). " Cuidados clínicos e laboratoriais frequentes especializados " (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Individualização do tratamento		"Os principais aspectos negativos observados com essas tecnologias estão relacionados à toxicidade, ao risco infeccioso e à necessidade de individualização terapêutica " (Profissional de saúde). " Não existe uma única estratégia ideal para todos os pacientes. A escolha depende do fenótipo clínico, risco de recaída, função renal, idade, comorbidades, desejo reprodutivo, histórico de infecções e tolerabilidade prévia. As diretrizes EULAR e KDIGO destacam justamente essa necessidade de individualização " (Profissional de

	saúde).
--	---------

Fonte: CP nº 17/2026, Conitec.

Os respondentes da consulta pública relataram experiência com corticosteroides (prednisolona, metilprednisolona e outros glicocorticoides), avacopan, adalimumabe, mepolizumabe, tocilizumabe, upadacitinibe e leflunomida. Entre os efeitos positivos e facilidades associados aos corticosteroides, destacaram-se a efetividade no controle da doença, indução de remissão e controle inicial da atividade inflamatória, além do fácil acesso, decorrente da ampla disponibilidade e do baixo custo. Para o avacopan, foram ressaltadas a efetividade clínica e a possibilidade de redução mais rápida do uso de corticosteroides. Em relação ao adalimumabe, os participantes relataram melhora de sintomas, como eritema nodoso e fadiga. O mepolizumabe foi associado ao controle de doenças autoimunes graves, enquanto o tocilizumabe se destacou pela rápida resposta terapêutica e boa tolerabilidade. Por sua vez, a leflunomida foi apontada como uma alternativa eficaz, segura e bem tolerada (Quadro 12).

Quadro 12. Efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias, presentes na CP nº 17/2026.

Tecnologias	Categorias		Trechos ilustrativos
Corticosteroides (prednisolona, metilprednisolona, glicocorticoides)	Efetividade	Controle da doença	" Redução da atividade de doença " (Profissional de saúde). " Controle inflamatório a curto prazo " (Profissional de saúde).
		Remissão	"Eficácia comprovada na indução de remissão , quando utilizados em combinação com imunossupressores" (Profissional de saúde).
	Controle inicial da atividade inflamatória		"Funciona como medicação ponte para início das medicações que estão propostas nessa pesquisa pública" (Profissional de saúde). "Rápida ação anti-inflamatória, importante para controle inicial da atividade da doença" (Profissional de saúde).
	Acesso	Baixo custo	" Ampla disponibilidade e

		Disponibilidade	baixo custo , permitindo acesso imediato ao tratamento" (Profissional de saúde).
Avacopan	Efetividade		"Melhora em pacientes com GEPA" (Profissional de saúde).
	Redução do uso de corticoides		"Redução de corticoide mais rapida" (Profissional de saúde).
Adalimumabe	Efetividade		"Diminuiu o eritema nodoso e a fadiga" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde).
Mepolizumabe	Efetividade	Controle da doença	"Controle de doenças autoimunes graves com potencial alto de morbi-mortalidade" (Profissional de saúde).
Tocilizumabe	Tolerabilidade		"Rapidez de resposta e ótima tolerabilidade" (Profissional de saúde).
Upadacitinibe	Rapidez de resposta terapêutica		
Leflunomida	Segurança		"Segura em pacientes com disfunção renal" (Profissional de saúde).
	Tolerabilidade		"Eficaz, com boa tolerabilidade" (Profissional de saúde).
	Eficácia		

Fonte: CP nº 17/2026, Conitec.

Em relação aos efeitos negativos e às dificuldades, os respondentes destacaram que os corticosteroides (prednisona, prednisolona, metilprednisolona e outros glicocorticoides) estão associados a inúmeros eventos adversos decorrentes do uso prolongado, incluindo ganho de peso, hipertensão, hiperglicemia, osteoporose, infecções e síndrome de Cushing, além de dificuldades de acesso ao medicamento. Para avacopan, tocilizumabe e upadacitinibe, o principal aspecto negativo relatado foi o alto custo. No caso do adalimumabe, foram mencionadas situações de resposta terapêutica insuficiente, caracterizadas pela persistência da atividade inflamatória e dos sintomas da doença. Quanto ao mepolizumabe, os participantes relataram a ocorrência de eventos adversos. Já a leflunomida foi associada a contraindicações para gestantes e mulheres com intenção de engravidar. Por fim, a plasmaférese foi descrita como uma alternativa de baixa eficácia, elevado custo e risco de infecção (Quadro 13).

Quadro 13. Efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias, presentes na CP nº 17/2026.

Tecnologias	Categorias	Trechos ilustrativos
-------------	------------	----------------------

Corticosteroides (prednisona, prednisolona, metilprednisolona, glicocorticoides)	Eventos adversos	" Muitos efeitos colaterais como hipertensão, ganho de peso, osteopenia/osteoporose, hiperglicemia, dislipidemia" (Profissional de saúde). "O uso prolongado traz inúmeros efeitos colaterais , como Síndrome de Cushing, osteopenia/osteoporose, risco de infecções, glaucoma, catarata, úlcera gastroduodenal, estrias, aumento de colesterol e risco cardiovascular, entre outros" (Profissional de saúde).
	Acesso	" Dificuldade de obtenção da medicação " (Profissional de saúde).
Avacopan, Tocilizumabe e Upadacitinibe	Alto custo	"Alto custo" (Profissional de saúde).
Adalimumabe	Resposta terapêutica insuficiente	"Os níveis de inflamação ainda continuam alterados associados a dores difusas, além de manter sintomas respiratórios e inchaço" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde).
Mepolizumabe	Eventos adversos	"Efeitos adversos relacionados aos medicamentos (qualquer medicamento pode ter efeito adverso)" (Profissional de saúde).
Leflunomida	Contraindicação	"Não pode ser usada em gestantes ou em mulheres com intenção de engravidar num horizonte próximo" (Profissional de saúde).
Plasmaférese	Baixa eficácia	"Baixa eficácia e custo alto da plasmaférese" Profissional de saúde).
	Alto custo	
	Perfil de segurança	"Risco de infecção" (Profissional de saúde).

Fonte: CP nº 17/2026, Conitec.

As contribuições recebidas na Consulta Pública nº 17/2026 demonstraram amplo apoio à incorporação das tecnologias avaliadas para o tratamento de manutenção das vasculites associadas ao ANCA. Os participantes destacaram principalmente a necessidade de ampliação das opções terapêuticas, a melhoria do acesso ao tratamento, a efetividade clínica dos medicamentos e seus impactos

positivos na qualidade de vida, na manutenção da remissão e na prevenção de recidivas. Também foram apontados desafios relacionados ao custo, ao acesso aos medicamentos e à necessidade de monitoramento clínico especializado.

Em relação à experiência com outras tecnologias, os participantes relataram benefícios associados aos corticosteroides, avacopan, adalimumabe, mepolizumabe, tocilizumabe, upadacitinibe e leflunomida, destacando aspectos como controle da doença, manutenção da remissão, redução do uso de corticosteroides, melhora dos sintomas e boa tolerabilidade. Por outro lado, foram mencionadas limitações relacionadas à ocorrência de eventos adversos, especialmente com o uso prolongado de corticosteroides, ao alto custo de algumas tecnologias, à resposta terapêutica insuficiente em determinados casos e a contraindicações para grupos específicos de pacientes.

De modo geral, as contribuições evidenciam a relevância da incorporação de novas alternativas terapêuticas para o tratamento de manutenção das vasculites associadas ao ANCA, reforçando seu potencial para melhorar os desfechos clínicos, reduzir a dependência de corticosteroides, ampliar as opções de manejo da doença e promover maior equidade no acesso ao tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Contribuições de cunho técnico-científico

Argumentos apresentados nas contribuições sobre eficácia e segurança.

Do total de contribuições recebidas, 18 foram classificadas como técnico-científicas, das quais 10 apresentaram documentos em anexo. Esses documentos abordaram, principalmente, argumentos relacionados à eficácia e à segurança da tecnologia avaliada.

Foram recebidas 10 contribuições documentais, correspondentes a 9 documentos únicos. Entre os materiais apresentados, quatro foram classificados como contribuições, manifestações institucionais, judiciais ou técnicas; três corresponderam a pareceres técnicos institucionais, sendo um deles duplicado; duas foram diretrizes ou artigos científicos de apoio; e uma consistiu em compilado de contribuições textuais.

De modo geral, os principais argumentos apresentados reforçaram a gravidade da doença, destacando o risco de dano irreversível, a elevada morbidade e o impacto potencial sobre a mortalidade. Também foi ressaltada a importância da terapia de manutenção da remissão como estratégia central para prevenir recaídas, reduzir a exposição cumulativa a corticosteroides e diminuir complicações associadas ao tratamento prolongado.

Uma contribuição também mencionou a leflunomida como possível alternativa terapêutica. No entanto, esse medicamento não foi considerado na avaliação, uma vez que não havia sido definido como tecnologia de interesse pelos especialistas durante a reunião de escopo.

Após avaliação dos argumentos apresentados sobre eficácia e segurança, o NATS entendeu que nenhuma contribuição técnico-científica modificou as conclusões apresentadas no relatório inicial.

Argumentos apresentados nas contribuições sobre economia e impacto orçamentário.

Em relação aos argumentos sobre aspectos econômicos e impacto orçamentário, as contribuições destacaram o potencial de redução de custos indiretos e de complicações evitáveis associadas ao manejo da vasculite associada ao ANCA. Também foram mencionados possíveis benefícios relacionados à ampliação do acesso, à redução de barreiras assistenciais no SUS e ao fortalecimento da produção nacional, considerando que o rituximabe já é produzido por Bio-Manguinhos por meio de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).

Entre as contribuições recebidas, após avaliação do NATS, destaca-se uma contribuição de cunho técnico-científico que apresentou entendimento distinto daquele adotado inicialmente no relatório. A contribuição solicitou a revisão da apresentação farmacêutica considerada na análise, sugerindo a utilização de um frasco de 500 mg em substituição ao uso de cinco frascos de 100 mg. Segundo a instituição, essa alternativa poderia trazer maior conveniência operacional, otimização do armazenamento e da gestão de estoque, disponibilidade da apresentação de 500 mg por compra centralizada e potencial maior economicidade para o orçamento público.

Também foram apresentados dados da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP). No entanto, esses dados não foram incorporados à análise, por refletirem demandas regionais de natureza administrativa e/ou judicial, com limitada representatividade nacional. Dessa forma, foi mantida a estimativa epidemiológica adotada no relatório.

Após o recebimento e a avaliação das contribuições da consulta pública, e conforme solicitado pela 148ª Reunião da Conitec, o NATS realizou ajuste no modelo econômico para avaliar o possível impacto da apresentação farmacêutica do rituximabe sobre os resultados da análise de custo-efetividade e da análise de impacto orçamentário. Para essa análise adicional, foram considerados os preços propostos e encaminhados pela CGATS em abril de 2026: R\$ 1.042,09 para a apresentação solução injetável de 500 mg e R\$ 170,29 para a apresentação solução injetável de 100 mg. Os resultados dessa análise adicional são apresentados em seção a seguir nas *Tabela 38* e *Tabela 39*.

18.1 Avaliação econômica realizada pelo Nats após consulta pública

148ª Reunião da Conitec

Após a deliberação inicial da proposta pelos membros do Comitê de Medicamentos presentes na 148ª Reunião da Conitec, realizada no dia 12 de fevereiro de 2026, em relação aos tratamentos para a manutenção de pacientes com vasculite associada a ANCA, e considerando as observações apresentadas durante a discussão, foi solicitada a realização de nova avaliação econômica com revisão do modelo anteriormente apresentado. Entre os principais pontos levantados destacaram-se as incertezas relacionadas ao tempo de remissão, à

frequência de recaídas ao longo do acompanhamento e à representação adequada da natureza recorrente-remissiva da vasculite associada ao ANCA. Dessa forma, optou-se pela reestruturação da avaliação econômica, substituindo-se a árvore de decisão inicialmente adotada por um modelo de Markov, buscando aderência à evolução clínica da doença e às estratégias de manutenção avaliadas. A nova estrutura contemplou os estados de remissão, recaída menor, recaída maior e óbito, permitindo a recorrência de eventos ao longo do horizonte temporal analisado. Adicionalmente, foram incorporadas atualizações nos custos das tecnologias avaliadas conforme valores apresentados pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) durante a reunião.

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Os principais aspectos da análise de custo-efetividade estão sumarizados no Quadro 14.

Quadro 14. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes com vasculite ANCA-associadas com indicação de tratamento de manutenção
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Rituximabe e azatioprina
Comparador	Observação (sem intervenção ativa) - melhores cuidados de suporte
Horizonte temporal	5 anos
Medidas de efetividade	QALY
Estimativa de custos	Custos diretos médicos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos de efetividade
Modelo escolhido	Markov
Análise de sensibilidade	Probabilística multivariada e determinística

Fonte: elaboração própria.

População de estudo

A população estudada consiste em pacientes adultos (com idade superior a 18 anos) diagnosticados com vasculites associadas a ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos) e com indicação de tratamento de manutenção. Esses pacientes podem iniciar a terapia de indução com 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. Para fins da elaboração do novo modelo foi considerada apenas a opção de tratamento dos pacientes com rituximabe e azatioprina para fins de manutenção.

Perspectiva

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

Intervenções e Comparador

As intervenções propostas para a análise foram rituximabe e azatioprina. Conforme estabelecido no fluxograma apresentado (Figura 11), elaborado pelo médico especialista consultado, seguindo as recomendações da Liga Pan-Americana de Reumatologia, e proposto pela plenária, 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);

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.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Embora a vasculite associada ao ANCA seja uma condição crônica e de curso recorrente-remissivo, a definição do horizonte temporal da avaliação econômica deve considerar não apenas a natureza da doença, mas também a disponibilidade e a robustez dos dados clínicos utilizados para parametrizar o modelo. Na presente reestruturação, optou-se por adotar horizonte temporal de 5 anos, conforme estabelecido no estudo de avaliação econômica conduzido na Colômbia, utilizado como referência estrutural para o novo modelo (90). Essa escolha foi considerada a mais adequada por permitir maior aderência à evidência disponível para as estratégias de manutenção, especialmente aos estudos MAINRITSAN (25,26,44,46), dos quais foram derivadas as probabilidades anuais de recaída menor, recaída maior e morte. A adoção de horizontes mais longos, como 10 anos ou lifetime, exigiria extrapolações adicionais sobre a manutenção do efeito terapêutico, o risco de recaídas após a suspensão ou prolongamento do tratamento e a evolução clínica após recaída maior, aspectos não suficientemente sustentados pelos dados disponíveis. Além disso, como a recaída maior foi modelada como estado absorvente, por representar falha da manutenção e retorno à fase de indução terapêutica, o modelo foi delimitado à fase de manutenção da doença. Assim, o horizonte de 5 anos foi adotado como abordagem conservadora, reduzindo a dependência de extrapolações de longo prazo e mantendo consistência com o estudo econômico de referência, dados esses validados pelo especialista na condição clínica avaliada neste relatório. Conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, aplicou-se taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos em saúde (82).

Desfechos em saúde

Os desfechos utilizados para mensurar a efetividade das intervenções foram os anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life years* – QALYs). A escolha desse desfecho está alinhada às recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, que preconizam o uso de medidas de utilidade para capturar o impacto global das intervenções sobre o estado de saúde dos indivíduos (82).

No presente modelo, os QALYs foram estimados a partir de valores de utilidade atribuídos aos estados de saúde definidos na estrutura do modelo de Markov. Os valores de utilidade utilizados no caso-base foram derivados do estudo de Mohara et al. (91), conduzido na Tailândia, que avaliou pacientes com nefrite lúpica grave utilizando o instrumento EQ-5D. Nesse estudo, os valores de utilidade foram obtidos a partir de observações reais de pacientes acompanhados em

hospitais terciários, sendo identificados escores de utilidade de 0,94 para remissão completa, 0,85 para remissão parcial e 0,764 para doença ativa (91). O estudo base de custo-efetividade colombiano utiliza como fonte de elaboração deste modelo (90).

A escolha desses parâmetros ocorreu em virtude da ausência de estudos robustos de utilidade específicos para a população-alvo do presente modelo econômico, bem como pela compatibilidade metodológica entre o estudo original e as recomendações nacionais para avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde. Adicionalmente, os valores selecionados foram validados por especialista clínico, sendo considerados clinicamente plausíveis com a magnitude do impacto funcional e sintomático observados nos diferentes estados de saúde avaliados para os pacientes com vasculite associada a ANCA.

Considerando a necessidade de adaptação dos escores de utilidade à realidade brasileira, o NATS realizou um procedimento de correção metodológica baseado nos valores normativos da população geral da Tailândia e da população brasileira (92,93). Para tal, utilizou-se como referência o estudo de Kangwanrattanakul e Krägeloh (93), que estabeleceu normas populacionais do EQ-5D-3L na população geral tailandesa e identificou valor médio de utilidade de 0,845 para a população geral avaliada. Esse valor foi utilizado como base para o cálculo do fator de correção de utilidade aplicado no presente modelo.

Adicionalmente, utilizou-se como referência o estudo de Santos et al. (92), que disponibilizou os valores normativos da população brasileira mensurados pelo instrumento EQ-5D-3L, permitindo maior comparabilidade metodológica entre as populações avaliadas. A utilização da mesma escala de mensuração (EQ-5D-3L) tanto nos estudos tailandeses quanto no estudo brasileiro foi considerada para minimizar inconsistências decorrentes de diferentes instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde.

Após aplicação do fator de correção, os valores finais de utilidade utilizados no modelo foram ajustados para representar os estados de saúde de interesse da análise econômica. O estado de morte recebeu valor de utilidade igual a zero.

Tabela 30- Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor literatura	Valor após ajuste	Distribuição
População brasileira geral adultos	0,820	-	-
População tailandesa geral adultos	0,845	-	-
Remissão	0,940	0,912	Beta
Recaída menor	0,850	0,825	Beta
Recaída maior	0,764	0,741	Beta
Morte	0,00	-	Beta

Fonte: elaboração própria. Legenda: SUS: Sistema Único de Saúde; ANCA: Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos; Fator de correção: 0,970.

Mensuração e valoração de custos

As estimativas referentes aos custos diretos médicos compreenderam a identificação, a mensuração e a valoração dos recursos utilizados no manejo da vasculite associada ao ANCA. Os preços de aquisição dos medicamentos foram obtidos a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS), bem como de informações oficiais encaminhadas pelo Ministério da Saúde, e os custos foram calculados considerando as posologias descritas nos estudos Charles et al. (2020) e WEGENT (25,26,44-49).

Os exames laboratoriais, consultas e monitoramento clínico utilizados para pacientes em manutenção e recaída foram definidos com base no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) preliminar de ANCA, sendo os respectivos custos obtidos por meio do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (85).

Após as discussões realizadas durante a 148ª Reunião da Conitec, foi solicitada atualização dos custos relacionados ao rituximabe com base em valores mais recentes de aquisição pública disponibilizados pelo Ministério da Saúde. Dessa forma, para a apresentação de solução injetável intravenosa de rituximabe 100 mg/10 mL, foi considerado o valor unitário de R\$ 170,29 por frasco, conforme Nota Técnica nº 11/2026 e banco de preços em saúde encaminhados pelo Ministério da Saúde. Considerou-se, adicionalmente, ausência de aproveitamento residual de frascos entre aplicações.

O rituximabe é comercializado em apresentações contendo frascos de 100 mg/10 mL para uso intravenoso. Considerando a posologia adotada no modelo, correspondente a 500 mg intravenoso a cada 6 meses para terapia de manutenção, foram necessários 5 frascos por aplicação. Já para o manejo de recaída menor, utilizando rituximabe 1 g intravenoso, foram considerados 10 frascos por aplicação.

A azatioprina é apresentada em comprimidos de 50 mg. Considerando a posologia estipulada de 2 mg/kg/dia e um peso corporal médio de 70 kg, estimou-se o uso aproximado de 3 comprimidos por dia, totalizando cerca de 1.095 comprimidos ao longo de 1 ano de tratamento. O custo foi calculado utilizando o menor preço identificado no Banco de Preços em Saúde.

O metotrexato foi considerado na apresentação injetável de 25 mg/mL em frascos de 2 mL, totalizando 50 mg por frasco. Para a posologia utilizada na análise, correspondente a 0,3 mg/kg/semana com escalonamento progressivo até 25 mg/semana, estimou-se utilização aproximada de 26 frascos por ano de tratamento. Nesta análise, considerou-se a possibilidade de utilização multidoses do frasco, permitindo fracionamento do conteúdo e redução de desperdícios.

Os demais custos utilizados no modelo permaneceram inalterados em relação à versão previamente apresentada. Na Tabela 31 são apresentados os custos utilizados na avaliação econômica.

Tabela 31- Custos utilizados no modelo.

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

Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 10,36 ^a	12	R\$ 124,32	SIGTAP	02.02.05.001-7	
Proteinúria de 24 horas	R\$ 5,71 ^a	12	R\$ 68,54	SIGTAP	02.02.05.011-4	
Tomografia computadorizada de seios paranasais	R\$ 242,90 ^a	1	R\$ 242,90	SIGTAP	02.06.01.004-4	
Tomografia computadorizada de tórax	R\$ 381,95 ^a	1	R\$ 381,95	SIGTAP	02.06.02.003-1	
Monitoramento Rituximabe						
Dosagem sérica de IgG	R\$ 0,00 ^a	4	R\$ 0,00	SIGTAP	02.02.03.017-2	R\$ 0,00
Dosagem sérica de IgG	R\$ 0,00 ^a	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\$ 851,45 ^b	2	R\$ 1.702,90	BPS, 2026		R\$ 1.702,90
Azatioprina oral (2mg/kg/dia)	R\$ 87,60 ^c	1	R\$ 87,60	BPS, 2026		R\$ 87,60
Metotrexato IV (0,3mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 527,80 ^d	1	R\$ 527,80	BPS, 2026		R\$ 527,80
Tratamento Recaída Rituximabe						
Rituximabe IV 1g a cada 4 meses	R\$ 1.702,90 ^e	3	R\$ 5.108,70	BPS, 2026		R\$ 5.108,70
Tratamento Recaída Azatioprina						
Metotrexato IV (0,3mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 527,80 ^d	1	R\$ 527,80	BPS, 2026		R\$ 527,80
Tratamento Recaída Metotrexato						
Azatioprina oral (2mg/kg/dia) por 12 meses	R\$ 87,60 ^c	1	R\$ 87,60	BPS, 2026		R\$ 87,60
Tratamento de eventos adversos graves						
Hospitalização por infecções graves em dias	R\$ 20,06 ^a	5	R\$ 100,30	SIGTAP	08.02.01.019-9	R\$ 100,30

Fonte: elaboração própria; Nota:^aValor aplicado à taxa de correção de 2,8; ^bValor tratamento em 6 meses; ^cValor do tratamento em 1 ano; ^dValor do tratamento em 2 anos (ano 1 = 186 frascos; ano 2= 26 frascos); ^eValor tratamento em 4 meses.

A análise foi realizada utilizando o real (R\$) como moeda de referência, com os valores baseados em dados coletados em maio de 2026. Não foi necessária a realização de conversões monetárias, visto que todos os custos e dados financeiros utilizados já estavam expressos na moeda local.

Racional e descrição do modelo

O modelo econômico foi estruturado por meio de um modelo de Markov, seguindo a estrutura metodológica proposta por Contreras et al. (2022) (90), adaptada ao contexto brasileiro e às recomendações clínicas discutidas no painel de especialistas. O uso do modelo de Markov foi considerado apropriado devido à natureza crônica e recidivante da vasculite associada ao ANCA, permitindo representar a progressão clínica dos pacientes ao longo do tempo por meio de diferentes estados de saúde mutuamente exclusivos.

Foram considerados três braços principais de tratamento de manutenção: rituximabe, azatioprina e manejo atual (melhores cuidados de suporte – observação ativa). A inclusão dessas estratégias baseou-se nas recomendações clínicas para terapia de manutenção da vasculite associada ao ANCA, bem como na prática clínica relatada pelos especialistas consultados. O manejo atual foi representado por melhores cuidados de suporte, sem uso de terapia imunossupressora de manutenção específica.

Por fim, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, aplicou-se taxa anual de desconto de 5% tanto para custos quanto para efetividade ao longo de todos os ciclos do modelo (82) (Figura 20).

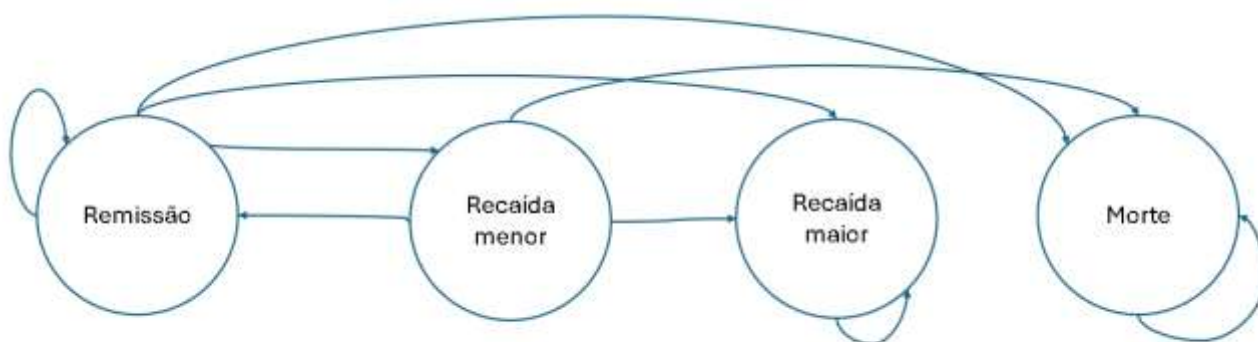


Figura 20. Modelo de Markov para o tratamento da vasculite associada a ANCA

Fonte: Adaptado de Contreras et al. (2022) (90)

Parâmetros do modelo

As probabilidades de transição entre os estados de saúde foram obtidas a partir do modelo econômico desenvolvido por Contreras et al. (2022) (90), complementadas por dados dos ensaios clínicos MAINRITSAN, MAINRITSAN-2 (28-41) e MAINRITSAN-3 (25,26), que avaliaram diferentes estratégias de manutenção da remissão em pacientes com vasculite associada ao ANCA (AAV). Os parâmetros utilizados no modelo são apresentados no Quadro 15.

O modelo foi estruturado com quatro estados de saúde mutuamente exclusivos: remissão, recaída menor, recaída maior e morte. Todos os pacientes ingressam no modelo em remissão após conclusão da terapia de indução e iniciam uma das estratégias de manutenção avaliadas.

As probabilidades de transição foram definidas de forma a refletir a história natural da doença durante a fase de manutenção da remissão. Conforme a estrutura proposta por Contreras et al. (2022) (90), os pacientes em remissão podem permanecer nesse estado, evoluir para recaída menor, recaída maior ou morte. Pacientes em recaída menor podem retornar ao estado de remissão, evoluir para recaída maior ou morrer. Já os estados de recaída maior e morte foram considerados estados absorventes, uma vez que a ocorrência de recaída maior implica reinício da terapia de indução e consequente interrupção da estratégia de manutenção avaliada, enquanto a morte representa o término definitivo do acompanhamento no modelo.

Recaídas e manutenção da remissão

Para o rituximabe e a azatioprina foram utilizadas as probabilidades anuais de recaída maior e recaída menor estimadas por Contreras et al. (2022), derivadas dos estudos MAINRITSAN e MAINRITSAN-2. Em concordância com a metodologia adotada pelos autores, foram considerados valores distintos para o primeiro ano de tratamento e para os anos subsequentes, refletindo a variação observada nas taxas de recaída ao longo do seguimento clínico.

No caso do rituximabe, foram utilizadas probabilidades anuais de recaída maior de 0,0175 no primeiro ano e 0,0500 nos anos subsequentes, enquanto as probabilidades de recaída menor foram de 0,0526 e 0,0350, respectivamente. Para a azatioprina, a probabilidade anual de recaída maior foi de 0,124, com probabilidades de recaída menor de 0,0689 no primeiro ano e 0,0862 nos anos subsequentes.

Para representar o manejo atual do SUS (melhores cuidados de suporte), não foram identificados estudos específicos que reportassem probabilidades de transição compatíveis com a estrutura do modelo. Dessa forma, foram utilizados os resultados do ensaio clínico MAINRITSAN-3, que avaliou a manutenção prolongada com rituximabe em comparação ao placebo em pacientes previamente induzidos e em remissão clínica. A partir das taxas observadas de recaída no grupo placebo, foram estimadas probabilidades anuais de recaída menor e recaída maior de 0,0598. Essa abordagem permitiu representar um cenário de ausência de terapia imunossupressora ativa de manutenção, mantendo coerência com a evidência clínica disponível.

Mortalidade

O estado de morte foi considerado absorvente e acessível a partir dos estados de remissão e recaída menor. Embora o estudo MAINRITSAN-3 não tenha registrado óbitos no grupo placebo durante o período de acompanhamento, optou-se por aplicar a mesma probabilidade anual de mortalidade utilizada no modelo de Contreras et al. (2022) para todas as estratégias avaliadas (0,017 ao ano). Essa decisão foi adotada para garantir consistência estrutural entre os comparadores e evitar que diferenças observadas nos resultados fossem influenciadas artificialmente pela ausência de mortalidade em apenas um dos braços do modelo. Assim, assumiu-se que o risco de morte está relacionado à mortalidade geral da população acompanhada e não diretamente à estratégia de manutenção utilizada.

Quadro 15 - Parâmetros utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Melhores cuidados de suporte			
Probabilidade de recaída menor	0,0598	Beta	MAINRITSAN3 (25,26)
Probabilidade de recaída maior	0,0598	Beta	MAINRITSAN3 (25,26)
Probabilidade de morte	0,017	Beta	MAINRITSAM (28-41)
Rituximabe			
Probabilidade de recaída maior ano 1	0,0175	Beta	MAINRITSAM (28-41)
Probabilidade de recaída maior anos seguintes	0,0500	Beta	MAINRITSAM (28-41)
Probabilidade de recaída menor ano 1	0,0526	Beta	MAINRITSAM (28-41)
Probabilidade de recaída menor anos seguintes	0,0350	Beta	MAINRITSAM (28-41)
Probabilidade de morte	0,017	Beta	MAINRITSAM (28-41)
Azatioprina			
Probabilidade de recaída maior	0,124	Beta	MAINRITSAM (28-41)
Probabilidade de recaída menor ano 1	0,0689	Beta	MAINRITSAM (28-41)
Probabilidade de recaída menor anos seguintes	0,0862	Beta	MAINRITSAM (28-41)

Probabilidade de morte	0,017	Beta	MAINRITSAM (28-41)
------------------------	-------	------	--------------------

Fonte: elaboração própria

Pressupostos do modelo

Todos os pacientes considerados na análise encontram-se em estado de remissão da vasculite associada ao ANCA, uma vez que já completaram a fase de indução do tratamento e são elegíveis para terapia de manutenção.

Foram avaliadas três estratégias de manutenção: rituximabe, azatioprina e melhores cuidados de suporte (manejo atual – observação ativa). Todos os pacientes ingressam no modelo em remissão e podem permanecer nesse estado ou evoluir para recaída menor, recaída maior ou morte ao longo do horizonte temporal analisado.

Em caso de recaída menor, a terapia de manutenção é ajustada conforme o fluxo terapêutico validado pelo especialista consultado: Pacientes em uso de rituximabe passam a receber rituximabe 1 g por via intravenosa como estratégia de manejo da recaída; Pacientes em uso de azatioprina passam a receber metotrexato; Pacientes em melhores cuidados de suporte permanecem sob acompanhamento clínico e monitoramento da doença.

As recaídas maiores foram consideradas eventos de falha da terapia de manutenção. Nesses casos, os pacientes são encaminhados para nova terapia de indução, não contemplada no escopo da presente avaliação econômica. Por esse motivo, o estado de recaída maior foi modelado como um estado absorvente, não havendo acúmulo adicional de custos ou efetividade relacionados às estratégias de manutenção avaliadas.

O estado de morte também foi considerado absorvente. A mortalidade foi aplicada de forma homogênea aos pacientes em remissão e recaída menor, conforme a estrutura adotada no modelo econômico.

As probabilidades de transição foram obtidas a partir dos estudos MAINRITSAN e MAINRITSAN-3 (25,26,44,46), bem como das estimativas utilizadas por Contreras et al. (2022) (90) para o desenvolvimento do modelo econômico colombiano de manutenção da remissão em pacientes com vasculite associada ao ANCA. Para o rituximabe, foram utilizadas probabilidades distintas para o primeiro ano e para os anos subsequentes, refletindo as diferenças observadas na frequência de recaídas ao longo do seguimento dos estudos.

Não foram modelados eventos adversos como estados de saúde independentes. Considerou-se que o principal impacto clínico e econômico associado às terapias de manutenção ocorre por meio da ocorrência de recaídas e da perda da remissão. Dessa forma, os custos e desfechos relacionados aos estados de remissão, recaída menor, recaída maior e morte foram considerados suficientes para representar a história natural da doença e o efeito das tecnologias avaliadas.

Por fim, assumiu-se que as utilidades atribuídas aos estados de saúde permanecem constantes ao longo do horizonte temporal do modelo, sendo aplicadas de acordo com o estado clínico ocupado pelo paciente em cada ciclo.

12.1.2.11 Análises de sensibilidade

As incertezas do modelo econômico foram exploradas por meio de análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística. Os parâmetros foram variados para avaliar sua influência nos resultados. Todas as análises foram realizadas considerando um limiar de disposição a pagar de R\$ 120.000,00 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY). Na análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo para avaliar a robustez dos resultados.

Resultados

Custo-efetividade

A Tabela 32 apresenta os resultados da análise de custo-utilidade das estratégias de manutenção da remissão em pacientes com vasculite associada ao ANCA, comparando rituximabe, azatioprina e melhores cuidados de suporte sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Os resultados foram expressos em custos acumulados, anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), custos incrementais, efetividade incremental e razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

Observou-se que a estratégia de melhores cuidados de suporte apresentou o menor custo total por paciente (R\$ 1.191,35), associada a uma efetividade acumulada de 3,01 QALYs ao longo do horizonte temporal de 5 anos. Em comparação ao manejo atual, o rituximabe apresentou maior efetividade (3,04 QALYs), resultando em um ganho incremental de 0,03 QALY por paciente, acompanhado de um incremento de custos de R\$ 5.721,08. A razão de custo-efetividade incremental estimada foi de R\$ 178.435,11 por QALY ganho.

Por sua vez, a azatioprina apresentou custo total de R\$ 1.405,46, representando um incremento de R\$ 214,11 em relação aos melhores cuidados de suporte. Entretanto, a estratégia esteve associada à menor efetividade acumulada (2,94 QALYs), resultando em uma perda incremental de 0,07 QALY. Dessa forma, a azatioprina foi considerada dominada, por apresentar simultaneamente maior custo e menor efetividade quando comparada ao manejo atual.

A análise da fronteira de eficiência demonstrou que apenas os melhores cuidados de suporte e o rituximabe permaneceram como alternativas não dominadas. Apesar de proporcionar ganhos adicionais na qualidade de vida, o rituximabe esteve associado a um aumento dos custos.

Tabela 32 - Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-utilidade.

Comparadores	Dominância	Custos	Custo incremental	QALY	QALY incremental	RCEI
Manejo atual	Não dominado	R\$ 1.191,35		3,01		
Rituximabe	Não dominado	R\$ 6.912,42	R\$ 5.721,08	3,04	0,03	R\$ 178.435,11/QALY
Azatioprina	dominado	R\$ 1.405,46	R\$ 214,11	2,94	-0,07	-R\$ 2.917,55/QALY

Fonte: Elaboração própria.

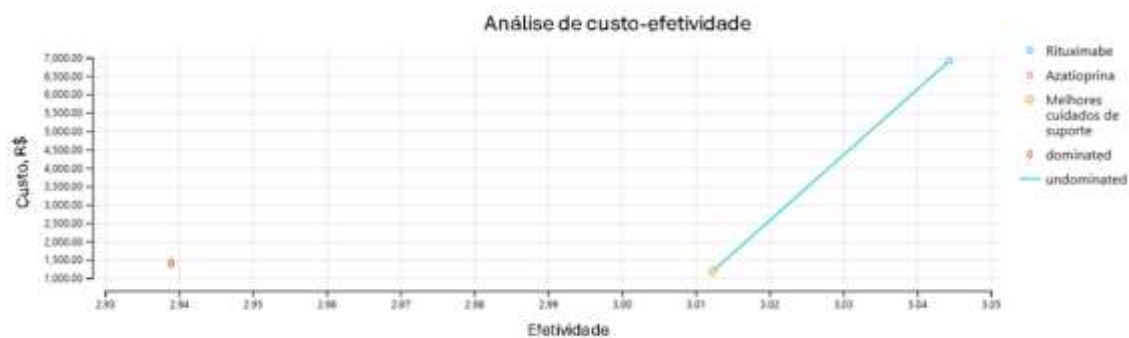


Figura 21. Plano de custo-utilidade.

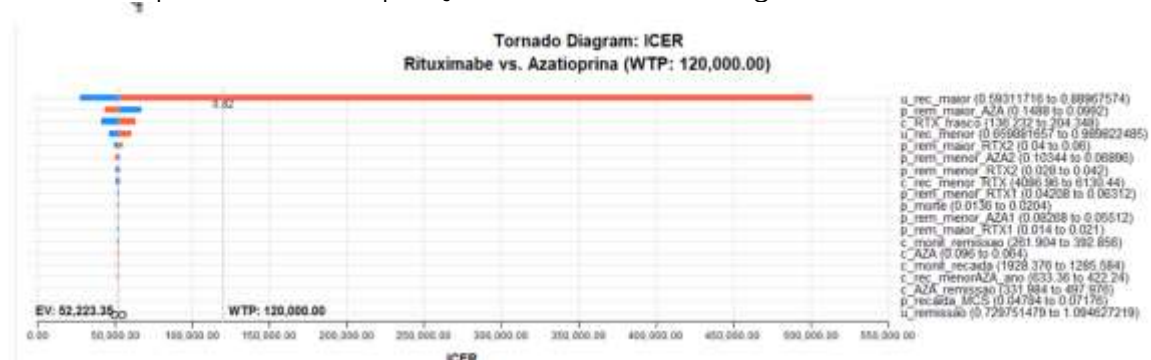
Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que os parâmetros com maior influência sobre a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foram as utilidades associadas aos estados de recaída maior, recaída menor e remissão, seguidas pelas probabilidades de recaída maior na azatioprina e pelos custos relacionados ao rituximabe, especialmente o custo do frasco e o custo do tratamento da recaída menor. Observou-se ainda influência moderada das probabilidades de recaída menor e das probabilidades de morte, enquanto os custos de monitoramento e do manejo atual exerceram impacto relativamente limitado sobre os resultados do modelo.

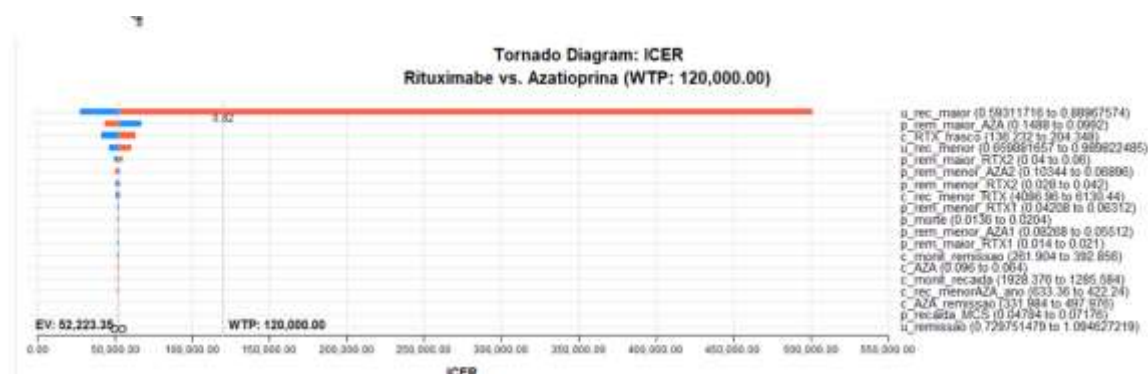
Apesar da variação individual dos parâmetros dentro dos intervalos estabelecidos para a análise, a RCEI do rituximabe, em comparação à azatioprina, permaneceu abaixo do limiar de disposição a pagar adotado para doenças raras (R\$ 120.000,00 por QALY ganho). No cenário-base, a RCEI foi estimada em aproximadamente R\$ 52.223,35 por QALY, e nenhuma das variações univariadas avaliadas alterou a conclusão da análise.

Os resultados indicam que a diferença de qualidade de vida atribuída aos estados de saúde representa a principal fonte de incerteza do modelo, refletindo a relevância clínica da manutenção da remissão e da prevenção de recaídas em pacientes com vasculite associada ao ANCA. Adicionalmente, os parâmetros relacionados à frequência de recaídas e aos custos do rituximabe também apresentaram influência, embora insuficiente para modificar a posição relativa das estratégias avaliadas (



Legenda: EV – valor esperado. **Fonte:** Elaborado pelo NATS.

Figura 22. Análise de sensibilidade determinística univariada rituximabe vs azatioprina.



Legenda: EV – valor esperado. **Fonte:** Elaborado pelo NATS.

Figura 22. Análise de sensibilidade determinística univariada rituximabe vs azatioprina.

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que os parâmetros com maior influência sobre a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do rituximabe em comparação aos melhores cuidados de suporte foram as utilidades associadas aos estados de recaída maior e recaída menor, seguidas pelas probabilidades de recaída no grupo de melhores cuidados de suporte e pelos custos relacionados ao rituximabe. Apesar da influência desses parâmetros sobre os resultados do modelo, a principal fonte de incerteza está relacionada aos valores de utilidade atribuídos aos estados de saúde e às probabilidades de recaída. Dessa forma, a análise sugere que a conclusão do caso-base não se mostrou robusta frente às variações dos parâmetros mais influentes, uma vez que a custo-efetividade do rituximabe em comparação aos melhores cuidados de suporte depende substancialmente das premissas adotadas para qualidade de vida e recorrência da doença (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

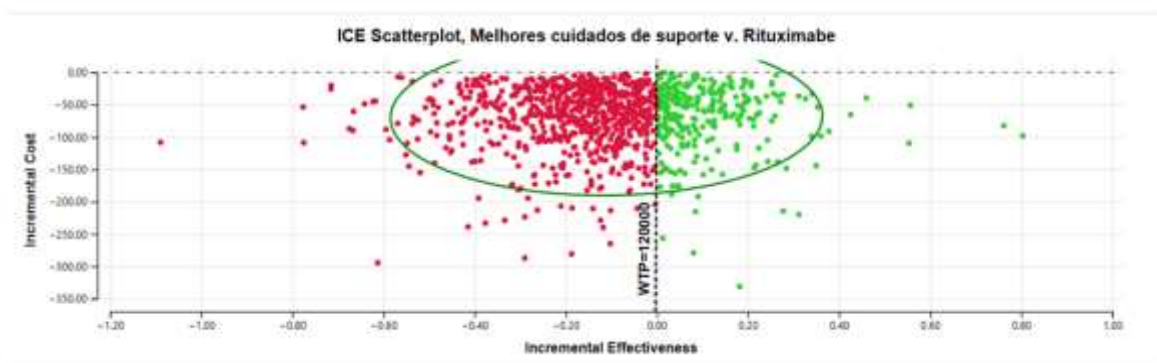


Legenda: EV – valor esperado. **Fonte:** Elaborado pelo NATS.

Figura 23. Análise de sensibilidade determinística univariada rituximabe vs melhores cuidados de suporte.

A análise de sensibilidade determinística da azatioprina em comparação aos melhores cuidados de suporte demonstrou que os parâmetros com maior influência sobre a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foram as utilidades associadas aos estados de recaída maior, recaída menor e remissão, além das probabilidades de recaída maior e recaída menor sob tratamento com azatioprina. Os custos relacionados ao tratamento e ao monitoramento apresentaram impacto relativamente menor sobre os resultados.

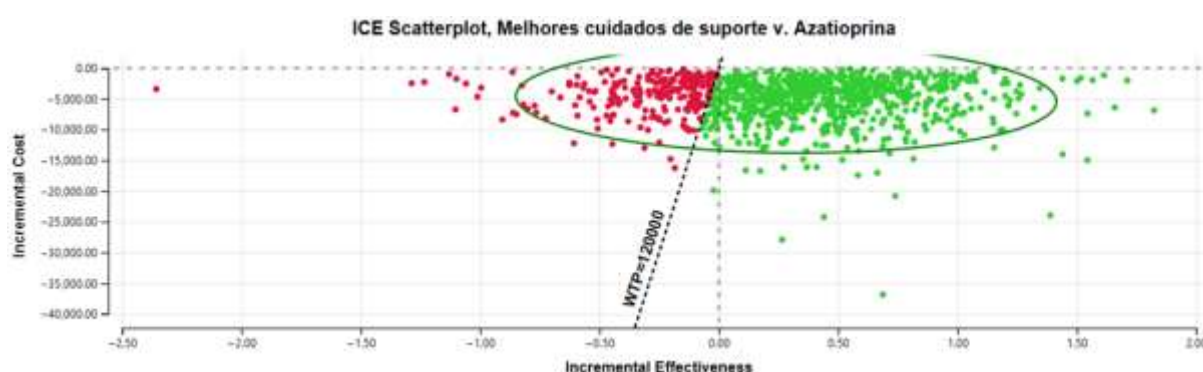




Fonte: Elaborado pelo NATS

Figura 25. Gráfico da análise de sensibilidade RCEI rituximabe vs melhores cuidados de suporte.

A análise de sensibilidade probabilística da azatioprina em comparação aos melhores cuidados de suporte demonstrou dispersão das simulações predominantemente nos quadrantes inferiores do plano de custo-efetividade, indicando que a estratégia tende a estar associada a menores custos em relação ao comparador. Observa-se concentração relevante de iterações tanto no quadrante inferior esquerdo (menor custo e menor efetividade) quanto no quadrante inferior direito (menor custo e maior efetividade), refletindo a incerteza quanto ao efeito clínico da azatioprina (Figura 26).

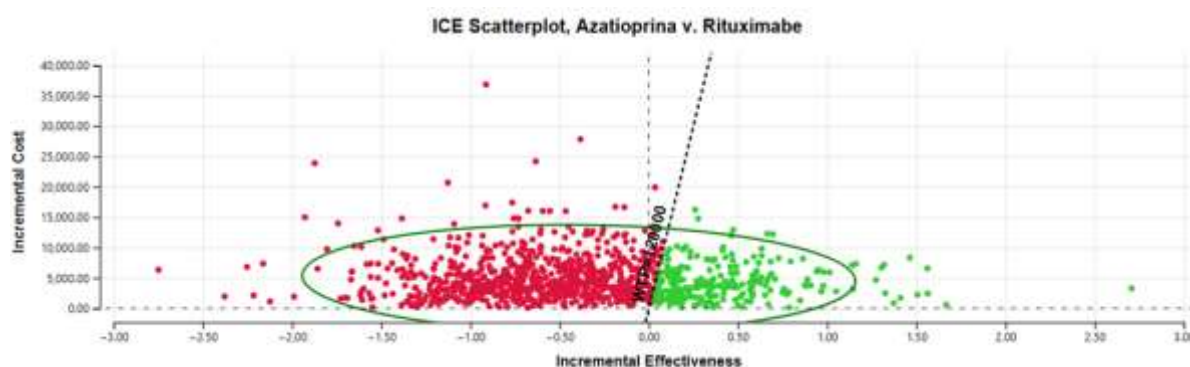


Fonte: Elaborado pelo NATS.

Figura 26. Gráfico da análise de sensibilidade RCEI azatioprina vs melhores cuidados de suporte.

A análise de sensibilidade probabilística comparando azatioprina e rituximabe demonstrou que a maior parte das simulações se concentrou nos quadrantes superiores do plano de custo-efetividade, indicando que o rituximabe tende a estar associado a maiores custos em relação à azatioprina. Observa-se dispersão das iterações tanto à esquerda quanto à direita do eixo de efetividade incremental nula, refletindo a incerteza existente quanto à magnitude do benefício clínico incremental proporcionado pelo rituximabe.

A predominância de simulações no quadrante superior esquerdo (maior custo e menor efetividade) sugere que, em parcela das iterações, o rituximabe pode apresentar desempenho inferior ao da azatioprina, caracterizando cenários de dominância. Por outro lado, também foram observadas simulações no quadrante superior direito (maior custo e maior efetividade), indicando situações em que o rituximabe proporciona ganhos em saúde acompanhados de aumento de custos (Figura 27).



Fonte: Elaborado pelo NATS.

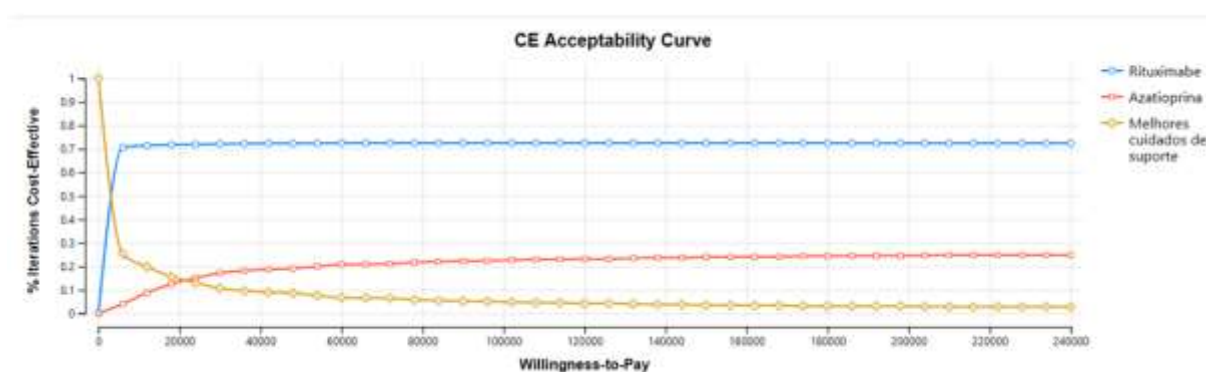
Figura 27. Gráfico da análise de sensibilidade RCEI azatioprina vs rituximabe.

Curva de aceitabilidade

A curva de aceitabilidade custo-efetividade demonstra a probabilidade de cada estratégia ser considerada custo-efetiva em diferentes limiares de disposição a pagar. Observa-se que, para valores muito baixos de disposição a pagar, os melhores cuidados de suporte apresentam a maior probabilidade de serem a estratégia preferencial, refletindo seu menor custo total. Entretanto, à medida que o limiar aumenta, a probabilidade de custo-efetividade do rituximabe cresce rapidamente, tornando-se a alternativa com maior probabilidade de ser custo-efetiva a partir de aproximadamente R\$ 5.000 por QALY.

No limiar adotado nesta análise (R\$ 120.000 por QALY), o rituximabe apresentou probabilidade aproximada de 73% de ser a estratégia mais custo-efetiva, enquanto a azatioprina apresentou probabilidade em torno de 23% e os melhores cuidados de suporte aproximadamente 4%. Esse comportamento se manteve relativamente estável para limiares superiores, indicando predominância consistente do rituximabe nas simulações probabilísticas realizadas.

Os resultados sugerem que, apesar das incertezas observadas nas análises determinísticas e probabilísticas, o rituximabe apresenta a maior probabilidade de maximizar os benefícios em saúde considerando a disposição a pagar adotada. Por outro lado, a azatioprina permanece como uma alternativa com probabilidade intermediária de custo-efetividade, enquanto os melhores cuidados de suporte tornam-se progressivamente menos competitivos à medida que aumenta o valor atribuído aos ganhos em qualidade de vida e manutenção da remissão (Figura 28).



Fonte: Elaborado pelo NATS.

Figura 28.. Gráfico da curva de aceitabilidade – frasco 100mg.

Contribuição Técnico-científica da Bio-Manguinhos à Consulta Pública CONITEC/SECTICS Nº 17/2026

A Biomanguinhos solicitou a revisão da análise baseada na utilização dos frascos de 500 mg em vez de cinco frascos de 100 mg, devido à logística de armazenamento. Desta forma, o NATS realizou uma nova análise baseada no frasco de 500 mg (Tabela 33).

O NATS procedeu com os cálculos considerando o preço proposto e encaminhado pela CGATS (abril/26):

Apresentação solução injetável 500 mg/mL: **R\$ 1.042,09**

Apresentação solução injetável 100 mg/mL: **R\$ 170,29**

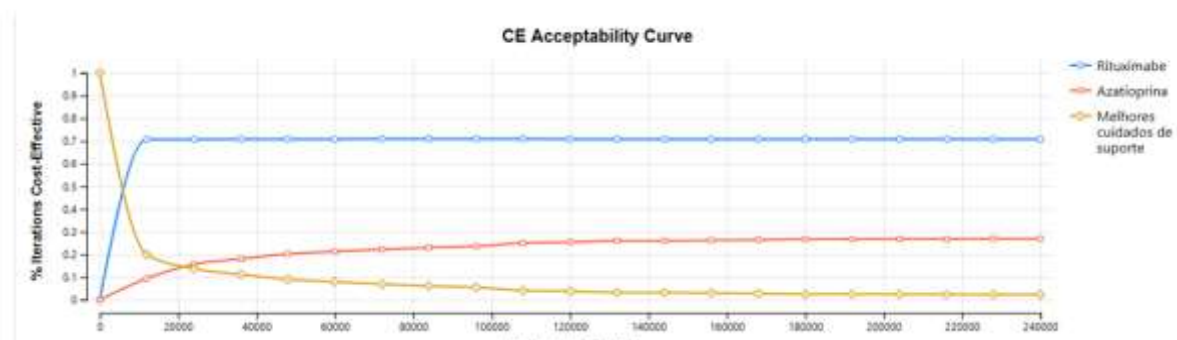
Tabela 33 - Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-utilidade (frasco 500mg).

Comparadores	Dominância	Custos	Custo incremental	QALY	QALY incremental	RCEI
Manejo atual	Não dominado	R\$ 1.191,35		3.01		
Rituximabe	Não dominado	R\$ 8.195,46	R\$ 7.004,11	3.04	0,03	R\$ 218.451,10/QALY
Azatioprina	dominado	R\$ 1.405,46	R\$ 214,11	2.94	-0,07	-R\$ 2.917,55/QALY

Fonte: Elaboração própria.

Com o preço proposto para o frasco de 500mg o RCEI fica em 218 mil por QALY, maior que as análises realizadas com o frasco de 100mg.

O NATS também procedeu com o cálculo da curva de aceitabilidade. No limiar adotado nesta análise (R\$ 120.000 por QALY), o rituximabe apresentou probabilidade aproximada de 75% de ser a estratégia mais custo-efetiva, enquanto a azatioprina apresentou probabilidade em torno de 21% e os melhores cuidados de suporte aproximadamente 4%. Esse comportamento se manteve relativamente estável para limiares superiores, indicando predominância consistente do rituximabe nas simulações probabilísticas realizadas.



Fonte: Elaborado pelo NATS.

Figura 29. Gráfico da curva de aceitabilidade – frasco 500mg.

12.1.3 Limitações

A presente avaliação econômica apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Parte dessas limitações decorre do próprio processo de modelagem, que, embora permita sintetizar evidências clínicas, econômicas e de qualidade de vida em uma estrutura analítica única, requer simplificações da história natural da vasculite associada ao ANCA e do manejo clínico observado na prática assistencial.

Inicialmente, destaca-se a simplificação estrutural do modelo de Markov, que contemplou quatro estados de saúde mutuamente exclusivos: remissão, recaída menor, recaída maior e morte. Embora essa estrutura tenha sido baseada em modelo econômico previamente publicado (90) e tenha sido considerada adequada para representar os principais desfechos clínicos da doença, ela não captura integralmente a heterogeneidade da evolução clínica observada em pacientes com vasculite associada ao ANCA, incluindo diferentes graus de atividade da doença, manifestações específicas de órgãos, remissões parciais, respostas terapêuticas intermediárias e múltiplos episódios de recaída ao longo do tempo.

Outra limitação refere-se à base de evidências utilizada para estimar as probabilidades de transição. As estimativas empregadas foram derivadas predominantemente do modelo econômico colombiano (90) e dos ensaios clínicos MAINRITSAN e MAINRITSAN3. O estudo utilizado para subsidiar o comparador correspondente aos melhores cuidados de suporte não avaliou explicitamente recaídas menores e maiores de forma separada, exigindo a adoção de premissas para adaptação dessas estimativas à estrutura do modelo.

No que se refere ao estado de recaída maior, foi assumido que os pacientes retornam ao tratamento de indução e, conseqüentemente, deixam de ser acompanhados pela estrutura de manutenção representada no modelo. Embora essa abordagem esteja alinhada ao racional clínico apresentado pelo especialista consultado e à estrutura adotada pelo modelo de referência, ela não permite capturar integralmente os custos, desfechos clínicos e conseqüências de longo prazo decorrentes de episódios graves de recidiva após o retorno à terapia de indução.

As estimativas de utilidade também representam fonte de incerteza. Não foram identificados estudos de utilidade específicos para pacientes com vasculite associada ao ANCA estratificados segundo os estados de remissão, recaída menor e recaída maior. Dessa forma, foram utilizados valores provenientes de estudo internacional previamente publicado (91), posteriormente ajustados para a realidade brasileira por meio de um fator de correção baseado nos valores de utilidade da população geral brasileira e tailandesa obtidos pela escala EQ-5D-3L(92,93). Embora os valores tenham sido avaliados quanto à plausibilidade clínica por especialista da área, a ausência de dados primários permanece como limitação da análise. Esse aspecto ganha importância considerando que as análises de sensibilidade identificaram as utilidades dos estados de saúde como alguns dos parâmetros de maior impacto sobre os resultados do modelo.

Por fim, destaca-se que o horizonte temporal adotado foi de cinco anos, em conformidade com o modelo econômico de referência utilizado nesta atualização (90). Embora essa escolha tenha buscado reduzir incertezas relacionadas à extrapolação excessiva dos resultados clínicos além do período suportado pelas evidências disponíveis, é possível que não capture integralmente todos os benefícios e custos associados a uma doença crônica caracterizada por períodos prolongados de remissão e recorrência ao longo da vida.

Apesar dessas limitações, os pressupostos adotados foram definidos de forma transparente, conservadora e fundamentada na melhor evidência científica disponível, complementada por validação clínica especializada. A realização de análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas permitiu explorar a incerteza associada aos principais parâmetros do modelo, contribuindo para a robustez interna da avaliação e para a interpretação crítica dos resultados obtidos.

ANÁLISE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Introdução

Racional da análise

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação do rituximabe e da azatioprina 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.

No cenário alternativo, 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. Nesta hipótese a azatioprina dividiria uma parcela do mercado com o rituximabe, sendo este com uma porcentagem maior.

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).

Métodos

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 a 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 34 detalha a população elegível para o tratamento de manutenção.

Tabela 34- População elegível para a AIO.

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

Fonte: Elaboração própria.

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 e azatioprina, bem como a transição do manejo atual para o cenário com a nova tecnologia, conforme demonstrado na Tabela 35.

O cenário alternativo foi considerado 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 a indução da mesma doença, o que sugere uma utilização maior do rituximabe por parte da população, enquanto a azatioprina ocuparia o restante do mercado.

Tabela 35- Market Share para a AIO atualizada.

Cenário Atual	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Manejo atual/Placebo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Rituximabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Azatioprina	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Cenário Proposto	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Manejo atual/Placebo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rituximabe	50,0%	60,0%	70,0%	80,0%	90,0%

Azatioprina	50,0%	40,0%	30,0%	20,0%	10,0%
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fonte: Elaboração própria.

Perspectiva

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

Horizonte temporal

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

Custos

As estimativas referentes aos custos são as mesmas utilizadas na análise de custo-efetividade, presentes na Tabela 31.

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 de 95%.

Resultados

A análise de impacto orçamentário demonstrou que a possível incorporação do rituximabe e da azatioprina para terapia de manutenção em pacientes com vasculite associada ao ANCA resultaria em aumento progressivo dos gastos para o Sistema Único de Saúde (SUS) ao longo do horizonte temporal de cinco anos avaliado.

No cenário atual, que representa o manejo atualmente disponível no SUS, os custos estimados variaram de aproximadamente R\$ 116,7 mil no primeiro ano para R\$ 120,4 mil no quinto ano, totalizando cerca de R\$ 592,9 mil no período analisado. Já no cenário proposto, considerando a incorporação das tecnologias avaliadas e a ampliação gradual do acesso ao tratamento de manutenção, os custos projetados aumentaram de aproximadamente R\$ 407,4 mil no primeiro ano para R\$ 643,0 mil no quinto ano, resultando em um gasto acumulado de cerca de R\$ 2,62 milhões ao longo dos cinco anos.

Dessa forma, o impacto orçamentário incremental associado à incorporação foi estimado em aproximadamente R\$ 290,7 mil no primeiro ano, aumentando progressivamente para R\$ 522,6 mil no quinto ano. No acumulado do horizonte temporal

analisado, o impacto orçamentário total foi estimado em aproximadamente R\$ 2,03 milhões para o SUS (Tabela 36).

Tabela 36 - Resultado do impacto orçamentário para uma possível incorporação do rituximabe e da azatioprina para tratamento em manutenção em pacientes com vasculite associada à ANCA (Frasco 100mg).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário Atual	R\$ 116.689	R\$ 117.671	R\$ 118.601	R\$ 119.513	R\$ 120.408	R\$ 592.882
Cenário Proposto	R\$ 407.357	R\$ 465.177	R\$ 523.674	R\$ 582.945	R\$ 642.969	R\$ 2.622.123
IO	R\$ 290.667	R\$ 347.506	R\$ 405.074	R\$ 463.433	R\$ 522.561	R\$ 2.029.241

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística evidenciou robustez das estimativas de impacto orçamentário, uma vez que os intervalos de confiança de 95% permaneceram relativamente estreitos em todos os anos avaliados. O impacto orçamentário incremental variou de R\$ 288.960 (IC95%: R\$ 280.465–R\$ 301.117) no primeiro ano para R\$ 553.374 (IC95%: R\$ 531.105–R\$ 583.772) no quinto ano. Esses resultados sugerem que as incertezas associadas aos parâmetros do modelo não alteram substancialmente a magnitude do impacto financeiro estimado, reforçando a consistência das projeções apresentadas para a possível incorporação das tecnologias avaliadas no SUS (Tabela 37).

Tabela 37- Resultado da análise de sensibilidade da AIO para uma possível incorporação do rituximabe e da azatioprina para tratamento em manutenção em pacientes com vasculite associada a ANCA.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual	R\$ 116.004	R\$ 116.980	R\$ 117.904	R\$ 118.811	R\$ 119.700
Cenário Proposto	R\$ 404.963	R\$ 451.463	R\$ 525.334	R\$ 599.204	R\$ 673.075
AIO	R\$ 288.960	R\$ 334.484	R\$ 407.430	R\$ 480.394	R\$ 553.374
IC95% inf	R\$ 280.465	R\$ 327.524	R\$ 396.398	R\$ 463.934	R\$ 531.105
IC95% sup	R\$ 301.117	R\$ 345.990	R\$ 424.204	R\$ 503.790	R\$ 583.772

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AIO; análise de impacto orçamentário. IC95%; Intervalo de confiança de 95%.

Contribuição Técnico-científica da Bio-Manguinhos à Consulta Pública CONITEC/SECTICS Nº 17/2026

A Biomanguinhos solicitou a revisão da análise baseada na utilização dos frascos de 500 mg em vez de cinco frascos de 100 mg, devido à logística de armazenamento. Desta forma, o NATS realizou uma nova análise baseada no frasco de 500 mg (Tabela 38).

O NATS procedeu com os cálculos considerando o preço proposto e encaminhado pela CGATS (abril/26):

Apresentação solução injetável 500 mg/mL: **R\$ 1.042,09**

Apresentação solução injetável 100 mg/mL: **R\$ 170,29**

Tabela 38 - Resultado do impacto orçamentário para uma possível incorporação do rituximabe e da azatioprina para tratamento em manutenção em pacientes com vasculite associada à ANCA (Frasco 500mg).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário Atual	R\$ 116.689	R\$ 117.671	R\$ 118.601	R\$ 119.513	R\$ 120.408	R\$ 592.882
Cenário Proposto	R\$ 470.192	R\$ 541.214	R\$ 613.085	R\$ 685.914	R\$ 759.677	R\$ 3.070.081
IO	R\$ 353.502	R\$ 423.542	R\$ 494.484	R\$ 566.401	R\$ 639.269	R\$ 2.477.199

Fonte: Elaboração própria.

A utilização do frasco de 500mg ocasiona um impacto orçamentário incremental de 353,5 mil no primeiro ano, 639 mil no quinto ano, e um acumulado de 2.47 milhões em cinco anos, Valores maiores que na utilização do frasco de 100mg.

Impacto do custo de aquisição do rituximabe e azatioprina

Os custos de aquisição do rituximabe e da azatioprina no SUS podem variar em função das estratégias de compra pública, negociações centralizadas, disponibilidade de fornecedores e oscilações observadas nos processos de aquisição governamentais. Para a presente análise, foram considerados o preço atualizado do rituximabe encaminhado pelo Ministério da Saúde, correspondente a R\$ 170,29 por frasco de 100 mg, bem como os preços da azatioprina obtidos a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS). Com base nas posologias recomendadas para terapia de manutenção da vasculite associada ao ANCA, estimou-se um custo anual de R\$ 1.702,90 por paciente para o rituximabe e de R\$ 87,60 por paciente para a azatioprina.

Para o cálculo do desembolso financeiro, considerou-se a população elegível estimada por abordagem epidemiológica, associada ao cenário de difusão progressiva das tecnologias adotado na análise de impacto orçamentário. Assumiu-se participação crescente do rituximabe ao longo do horizonte temporal, variando de 50% em 2027 para 90% em 2031, com redução proporcional da participação da azatioprina de 50% para 10% no mesmo período.

Nesse contexto, o desembolso associado ao rituximabe foi estimado em aproximadamente R\$ 644 mil em 2027, aumentando progressivamente para cerca de R\$ 1,20 milhão em 2031. No acumulado do período, observa-se crescimento gradual dos gastos em decorrência da ampliação da população elegível e do aumento da participação de mercado da tecnologia. Por outro lado, os gastos relacionados à azatioprina apresentaram comportamento inverso, reduzindo-se de aproximadamente R\$ 33 mil em 2027 para cerca de R\$ 7 mil em 2031, refletindo a diminuição gradual de sua participação no cenário proposto (Tabela 39).

Tabela 39- Resultado da análise de sensibilidade da AIO para uma possível incorporação do rituximabe e azatioprina para tratamento em manutenção em pacientes com vasculite associada a ANCA.

	2027	2028	2029	2030	2031
Rituximabe					
Custo pessoa/ano	R\$ 1.702,90	R\$ 1.702,90	R\$ 1.702,90	R\$ 1.702,90	R\$ 1.702,90
População efetiva * market share	756*50% = 378	763* 60% = 458	769* 70% = 538	775* 80% = 620	780*90% = 702
Desembolso (em reais)	R\$ 643.696,20	R\$ 779.928,20	R\$ 916.160,20	R\$ 1.055.798,00	R\$ 1.195.435,80
Azatioprina					
Custo pessoa/ano	R\$ 87,60	R\$ 87,60	R\$ 87,60	R\$ 87,60	R\$ 87,60
População efetiva * market share	756*50% = 378	763* 40% = 305	769* 30% = 231	775* 20% = 155	780*10% = 78
Desembolso (em reais)	R\$ 33.112,80	R\$ 26.718,00	R\$ 20.235,60	R\$ 13.578,00	R\$ 6.832,80

Fonte: Elaborado pelo NATS.

Considerações finais

A avaliação econômica de custo-utilidade demonstrou que o rituximabe, quando comparado aos melhores cuidados de suporte para terapia de manutenção em pacientes com vasculite associada ao ANCA, está associado a maiores custos e maior efetividade, configurando-se como uma estratégia mais eficaz, porém mais onerosa. No caso-base, o rituximabe apresentou custo total de R\$ 6.912,42 e efetividade de 3,04 QALYs, enquanto os melhores cuidados de suporte apresentaram custo total de R\$ 1.191,35 e efetividade de 3,01 QALYs. O ganho incremental de 0,03 QALYs foi acompanhado de um custo incremental de R\$ 5.721,08, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 178.435,11/QALY. Em comparação aos melhores cuidados de suporte, a azatioprina apresentou custo total de R\$ 1.405,46 e efetividade de 2,94 QALYs, resultando em menor efetividade e maior custo, sendo considerada uma estratégia dominada. Da mesma forma, na comparação entre azatioprina e rituximabe, os resultados favoreceram o rituximabe em termos de efetividade, embora associado a custos mais elevados.

As análises de sensibilidade determinística demonstraram que os parâmetros de maior influência sobre os resultados do modelo foram as utilidades atribuídas aos estados de recaída maior e recaída menor, seguidas pelas probabilidades de recaída e pelos custos relacionados ao rituximabe. Apesar da sensibilidade observada em alguns parâmetros, os resultados permaneceram consistentes. As análises de sensibilidade probabilística corroboraram a incerteza inerente aos parâmetros do modelo, evidenciando dispersão das simulações nos diferentes quadrantes do plano de custo-efetividade. Entretanto, a curva de aceitabilidade demonstrou que, considerando o limiar de disposição a pagar de R\$ 120.000,00 por QALY, o rituximabe apresentou aproximadamente 73% de

probabilidade de ser a alternativa mais custo-efetiva, enquanto a azatioprina apresentou probabilidade próxima de 23% e os melhores cuidados de suporte cerca de 4%.

No que se refere à análise de impacto orçamentário, a possível incorporação do rituximabe e da azatioprina para terapia de manutenção em pacientes com vasculite associada ao ANCA resultou em incremento progressivo dos gastos para o Sistema Único de Saúde ao longo do horizonte temporal de cinco anos. O impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 290 mil no primeiro ano, alcançando cerca de R\$ 523 mil no quinto ano, com impacto acumulado de aproximadamente R\$ 2,03 milhões no período analisado.

A análise do impacto de aquisição demonstrou que o rituximabe representa o principal componente de custo do cenário proposto. Considerando a expansão progressiva da participação de mercado da tecnologia, o desembolso anual associado ao rituximabe foi estimado em aproximadamente R\$ 644 mil em 2027, alcançando cerca de R\$ 1,20 milhão em 2031.

Dessa forma, os resultados desta avaliação sugerem que o rituximabe constitui a alternativa com maior benefício clínico para terapia de manutenção da vasculite associada ao ANCA, apresentando maior probabilidade de custo-efetividade entre as estratégias avaliadas. Entretanto, sua incorporação está associada a aumento dos gastos.

18. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO FINAL

Iniciada a fase de discussão do Comitê, o debate aprofundou-se nas incertezas do modelo econômico e na aplicabilidade clínica das tecnologias. A representante da Associação Médica Brasileira (AMB) questionou a discrepância de preços entre os frascos de 100mg e 500mg do rituximabe, observando que a apresentação de 500mg, apesar de operacionalmente mais conveniente, apresentava um custo superior no modelo, elevando a RCEI para R\$ 218.451,10. A equipe técnica esclareceu que os valores se basearam em compras públicas e PDPs, mantendo o frasco de 100mg como cenário base. O representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e a representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) discutiram a necessidade de manter alternativas terapêuticas no PCDT, mesmo diante de modelos de custo-efetividade desfavoráveis, para garantir o cuidado de pacientes intolerantes ao rituximabe. O especialista convidado pela AMB ressaltou que, embora o rituximabe seja o padrão-ouro (standard of care), pacientes podem apresentar anafilaxia ou neutropenia tardia, exigindo o uso de azatioprina ou metotrexato como alternativas em casos menos graves ou de intolerância. Explicou que evitar a "recidiva maior" é fundamental, pois esta acarreta danos irreversíveis, como a necessidade de hemodiálise ou insuficiência respiratória. Sobre o micofenolato, o especialista ponderou que os resultados têm sido "decepcionantes" na manutenção, sendo inferior à azatioprina na prevenção de recidivas. A representante da ANS defendeu a inclusão do metotrexato, argumentando que, apesar da evidência limitada, trata-se de uma droga de baixo custo, amplamente utilizada na prática clínica e essencial para o manejo individualizado em doenças imunomediadas. O Comitê avaliou que o impacto orçamentário incremental de R\$ 2,3 milhões em cinco anos para o rituximabe é sustentável. O representante da SCTIE observou que o rituximabe já está incorporado para a fase de indução, e não faria sentido terapêutico interromper o tratamento na fase de manutenção. Houve consenso de que a azatioprina e o metotrexato, por serem tecnologias de baixo custo e com papel clínico definido para subgrupos de intolerantes, deveriam ser mantidos ou incluídos na recomendação favorável para garantir a integralidade da linha de cuidado. Por fim, manteve-se a recomendação desfavorável para o micofenolato e a ciclofosfamida no cenário de manutenção, devido à superioridade das outras alternativas disponíveis.

19. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Aos 18 (dezoito) dias do mês de junho de 2026, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar:

- A incorporação do rituximabe, azatioprina e metotrexato para o tratamento de manutenção de pacientes com vasculite associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA); e

- A não incorporação ao micofenolato de mofetila e ciclofosfamida para o tratamento de manutenção de pacientes com vasculite associada aos ANCA.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.119/2026.

20. REFERÊNCIAS

1. Souza AWS de, Calich AL, Mariz H de A, Ochtrop MLG, Bacchiega ABS, Ferreira GA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 12];57:484–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255502117300433>
2. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* [Internet]. 2020 May 1;59(Supplement_3):iii42–50. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa089>
3. Sánchez AB, Moi L, Bajema I, Faurschou M, Flossmann O, Hauser T, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2023 Jul 1;38(7):1655–65. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac320>
4. Vega LE, Espinoza LR. Predictors of Poor Outcome in ANCA-Associated Vasculitis (AAV). *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Dec 3;18(12):70.
5. Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Warrington KJ, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology* [Internet]. 2023 May 1;62(5):1787–803. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac623>
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Jan 1;65(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.37715>
7. 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, Lughmani 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. Pugnet 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 vasculities (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, Faurschou 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 Cytoplasm 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%202%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_PEMBE_TUNGAN_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 Anticito plasma 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.

90. Contreras K, Orozco V, Puche E, González CA, García-Padilla P, Rodríguez MP, et al. Cost-effectiveness of rituximab (fixed schedule vs tailored dose) compared with azathioprine maintenance therapy in adults with generalized antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis in Colombia. *Value Health Reg Issues*. 2022;28:98-104. doi:10.1016/j.vhri.2021.08.002.

91. Mohara A, Pérez Velasco R, Praditsitthikorn N, Avihingsanon Y, Teerawattananon Y. A cost-utility analysis of alternative drug regimens for newly diagnosed severe lupus nephritis patients in Thailand. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):138-44. doi:10.1093/rheumatology/ket304.

92. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):162. doi:10.1186/s12955-021-01671-6.

93. Kangwanrattanakul K, Krägeloh CU. EQ-5D-3L and EQ-5D-5L population norms for Thailand. *BMC Public Health*. 2024;24:1108. doi:10.1186/s12889-024-18391-3.

APÊNDICE 1 - MÉTODOS DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Crítérios 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.

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 checadas 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

	OR imurel OR Imuran OR immuran):ti,ab,kw #13 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees #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) #15 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees #16 (Sendoxan OR Semdoxan OR Cyclophosphamid* OR cyclofos amide OR cyclofosamid* OR cyclophosphan* OR Cytophosphan* OR Cytoxan 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 #17 MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees #18 (antirheumatic* OR anti-rheumatic*):ti,ab,kw #19 {OR #1-#4} #20 {OR #5-#18} #21 #19 AND #20	
MEDLINE via Pubmed	#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]	4,032

	#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] #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] #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] #5 "Methotrexate"[Mesh] OR Methopterin[tiab] OR Amethopterin[tiab] OR Ametopterin[tiab] OR Ametopterina[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 Metroject[tiab] OR Metrojectpen[tiab] OR Metolate[tiab] OR Metorex[tiab] OR Metotab[tiab] OR Metrex[tiab] OR Metrexato[tiab] OR Metrex[tiab] OR Metrotex[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]	
--	---	--

	#6 "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Sendoxan[tiab] OR Semdoxan[tiab] OR Cyclophosphamid*[tiab] OR cyclofos amide[tiab] OR cyclofosamid[tiab] OR cyclofosamide[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] #7 "Antirheumatic Agents"[Mesh] OR antirheumatic*[tiab] OR anti-rheumatic*[tiab] #8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #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]) #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]	
--	--	--

	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]) #11 #9 OR #10 #12 #1 AND #8 AND #11	
Embase via Elsevier	#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 'halprya':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	1,612

	'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 'methylnitroimidazolylmercaptopurine':ti,ab OR 'oraprime':ti,ab OR 'ozathuia':ti,ab OR 'thioazeprine':ti,ab OR 'thioprine':ti,ab OR 'transimune':ti,ab OR 'zytrim':ti,ab #10 'methotrexate'/exp #11 'methotrexat*':ti,ab OR 'abitestrate':ti,ab OR 'abitestrate':ti,ab OR 'amethopterin':ti,ab OR 'amethopterin':ti,ab OR 'amethopterin':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 'methylopterine':ti,ab OR 'methylopterine':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 #12 'cyclophosphamide'/exp #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 'procytos':ti,ab OR 'cyclophosphan*':ti,ab #14 'antirheumatic agent'/exp #15 (antirheumatic* OR anti-rheumatic*)ti,ab #16 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 #17 #3 AND #16 #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	
--	--	--

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

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

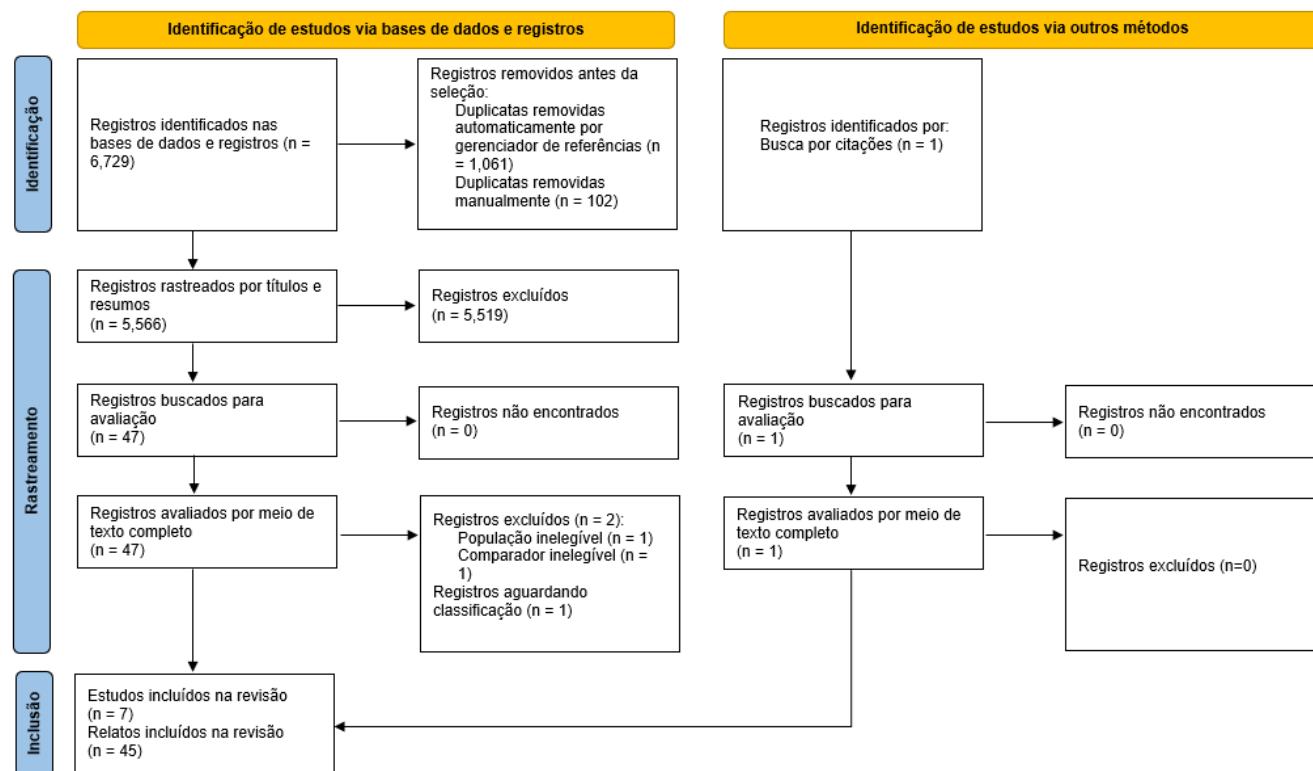
A certeza da evidência foi avaliada utilizando a abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para meta-análise em rede (69), no qual a evidência direta é avaliada primeiramente, considerados os seguintes domínios na avaliação: risco de viés, inconsistência, 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.

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.



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).

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

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).

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	RITAZAREM						
	MAINRITSAN3						
	MAINRITSAN						
	POWERCIME						
	WEGENT						
	IMPROVE						
	CYCAZAREM						
Domains:		D1: Bias arising from the randomization process.					Judgement Some concerns Low
		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.					

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

APÊNDICE 3 – PATENTES

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

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas 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
PI060986g	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)
Plog23047	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 ch2/ch3	Genentech, INC. (US)	01/09/2030	Processo(b)
BR112012005017	Formulação farmacêutica estável e uso de uma formulação	F.Hoffmann-La Roche AG (CH)	10/09/2030	Formulação(a)
BR112012029904	Métodos de purificação de anticorpos monoclonais	Genentech, INC. (US)	25/05/2031	Formulação(a); Processo(b)
BR112013025099	Vetor de expressão para células animais	Pangen Biotech INC. (KR)	30/03/2032	Processo(b)
BR122022024858	Imunocitocina e composição farmacêutica	Inserm (FR) / Cytune Pharma (FR)	22/06/2032	Produto (Macromolécula)(c)
BR112013033350	Imunocitocina e composição farmacêutica	Cytune Pharma (FR) / Inserm (FR)	22/06/2012	Produto (Macromolécula)(c)
BR112014019825	Glicoengenharia quimioenzimática de anticorpos e fragmentos fc dos mesmos	University of Maryland, Baltimore (US)	11/02/2033	Processo(b)
BR112014028600	Formulações de suspensão compreendendo anticorpo monoclonal de alta concentração, seu método de preparação, seu uso e dispositivo para sua administração subcutânea, e método para produção de um artigo de fabricação	Genentech, INC. (US)	17/05/2033	Formulação(a)
BR112015026006	Uso de um composto em combinação com um fármaco imunomodulador imid® para tratamento ou prevenção de um câncer, composição farmacêutica e kit compreendendo os	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 9.279/1996⁶. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶.

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

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

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 29 de jul. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em 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 Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 29 de jul. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 29 de jul. de 2025.

