

Nota Técnica 100890

Data de conclusão: 17/10/2022 17:41:56

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 100890

CID: M31.3 - Granulomatose de Wegener

Diagnóstico: Granulomatose de Wegener.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RITUXIMABE

Via de administração: EV

Posologia: rituximabe 500mg aplicação EV no centro de infusão do GHC na dose de 1.000mg a cada 6 meses

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: está disponível no SUS o uso de corticoides como prednisona e prednisolona

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RITUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RITUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O rituximabe é um anticorpo monoclonal de origem humana/murina que se liga de maneira específica ao antígeno CD20 expresso pelas células malignas do linfoma, assim como dos linfócitos B saudáveis (4). Além de reações infusionais, entre os eventos adversos possivelmente relacionados ao Rituximabe estão ativação de hepatite B e desenvolvimento de Hepatite fulminante, citopenias (em especial neutropenia), hipogamaglobulinemia que pode estar acompanhada de infecções sinopulmonares.

O uso de Rituximabe no tratamento da GPA foi avaliado em ensaio clínico randomizado de fase III (5). Neste estudo avaliou pacientes com vasculite p-ANCA positivo (75% aproximadamente portadores de GPA) e estes foram randomizados a receber, além de prednisona, ciclofosfamida ou rituximabe (375 mg/m² por 4 doses semanais). Foi um estudo cego, multicêntrico de não inferioridade. O desfecho primário foi avaliado através da escala BVAS/WG. A taxa de resposta foi superior no grupo intervenção 64% vs 53%, em particular no grupo de pacientes já submetidos a terapias prévias (67% vs 42%). O desfecho qualidade de vida, avaliado através da escala SF-36, teve incremento no escore para ambas as intervenções e teve diferença não significativa (1,3 vs 1,5) (5). As taxas de eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos, sendo que eventos que levaram a descontinuação da medicação do estudo foram 14% e 17% para os grupos intervenção e controle respectivamente.

Estudo (6) francês randomizou 115 pacientes com vasculites p-ANCA positivo em remissão a receber Rituximabe na dose de 1 g (divida em duas aplicações) por 3 ciclos separados por 6 meses ou Azatioprina diariamente por 22 meses. O estudo contou com 115 participantes, e apresentou um aumento importante do risco de reativação/flare da vasculite com Azatioprina HR 6,61 (HR 6,61 IC95% 1,56-27,9, p = 0,002). As taxas de complicações importantes como infecções, desenvolvimento de neoplasias e óbito foram semelhantes nos dois grupos (6).

Com base na prescrição médica e após consulta ao índice PMVG da tabela CMED em setembro de 2022, foi elaborada a tabela acima que estima o custo total do tratamento.

Estudo de custo efetividade em realidade francesa avaliou o uso de Rituximabe e o comparou com Azatioprina como terapia de manutenção da GPA (7). Este estudo levou em conta os dados do estudo MAINRISTAN e considerou um horizonte analítico curto de apenas 28 meses. Neste estudo o Rituximabe foi mais eficaz e apresentou um incremento de custo, que resultou em uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de €37.782,00 por QALY adicional (7). Em outro estudo, este em realidade Colombiana, avaliou-se a custo-efetividade no mesmo cenário do estudo anterior, porém considerou-se um horizonte analítico mais amplo, de 5 anos (8). Neste estudo a RCEI foi de U\$ 5.405,56 quando comparou-se azatioprina com Rituximabe em dose fixa (8).

Avaliamos também a incorporação desta tecnologia para o tratamento da GPA em países com sistemas de saúde semelhantes ao nosso. Na Escócia, o Scottish Medicines Consortium recomenda Rituximabe em combinação com corticoides para pacientes que apresentam intolerância ou recaída após uso de ciclofosfamida (9). Nos demais países do Reino Unido, o

National Institute of Health and Care Excellence recomenda o Rituximabe em combinação com corticoides em situações muito parecidas (refratariedade ou intolerância a ciclofosfamida).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: taxas de controle da granulomatose com poliangeíte avaliada pela escala BVAS/WG não inferiores à ciclofosfamida. Diminuição do risco de recaída da vasculite com Rituximabe quando comparado com Azatioprina.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituximabe é terapia ativa no controle das manifestações da GPA, mostrando não inferioridade a ciclofosfamida na terapia de indução e desfechos melhores que a azatioprina como terapia de manutenção. Adicionalmente apresenta a possibilidade de ser custo efetiva, conforme estudo Colombiano além de ter sido incorporado ao tratamento da GPA na Escócia e Reino Unido. A parte autora já fez uso de Ciclofosfamida e Azatioprina, e apresentou pobre resposta a essas terapias.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. [Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate \[Internet\]. \[citado 27 de setembro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=poliangeite%20granulomatose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=poliangeite%20granulomatose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=poliangeite%20granulomatose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

2. 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.* setembro de 2016;75(9):1583–94.

3. [Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Induction and maintenance therapy - UpToDate \[Internet\]. \[citado 27 de setembro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-induction-and-maintenance-therapy?search=poliangeite%20granulomatose%20AND%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-induction-and-maintenance-therapy?search=poliangeite%20granulomatose%20AND%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-induction-and-maintenance-therapy?search=poliangeite%20granulomatose%20AND%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

4. [Rituximab \(intravenous\) including biosimilars of rituximab: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 30 de agosto de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result\]\(https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result\)](https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab-drug-information?search=rituximab&selectedTitle=1~147&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result)

5. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 15 de julho de 2010;363(3):221–32.

6. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 6 de novembro de

[2014;371\(19\):1771–80.](#)

7. Montante A, Le Bras A, Pagnoux C, Perrodeau E, Ravaud P, Terrier B, et al. Cost-effectiveness of rituximab versus azathioprine for maintenance treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clin Exp Rheumatol. abril de 2019;37 Suppl 117(2):137–43.

8. 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. março de 2022;28:98–104.

9. rituximab (MabThera) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 28 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-mabthera-fullsubmission-54009/>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, a parte autora tem diagnóstico de Granulomatose com Poliangéite (vide Evento 1, LAUDO 5, Página 1) corroborada por manifestações clínicas compatíveis e altos títulos do anticorpo p-ANCA (1:160). No curso do seu tratamento apresentou pobre resposta a terapias convencionais como metilprednisolona em altas doses, ciclofosfamida e azatioprina. Fez uso do anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituximabe, para o qual apresentou controle da doença. Pleiteia continuidade do tratamento com Rituximabe.

A Granulomatose com poliangéite (GPA) é uma vasculite necrotizante que afeta artérias pequenas, e seus fenômenos inflamatórios podem acometer vias aéreas superiores (causando sinusites, policondrites, deformidade nasal) e inferiores (estenose traqueal, consolidações parenquimatosas, hemoptise, tosse, dor pleurítica) além dos rins (glomerulonefrite) com maior frequência, ainda que basicamente qualquer órgão possa ser acometido (1). Sintomas gerais como febre, mal estar, perda de peso, artralgias e mialgias podem ocorrer. Trata-se de uma doença rara com prevalência estimada em 2-146 casos por 1.000.000 de habitantes (1). O seu diagnóstico requer reconhecimento de suas manifestações clínicas, elevação de marcadores sorológicos (o anticorpo p-ANCA) e biópsia de tecido acometido com achados compatíveis (1). Em pacientes com lesões em órgãos alvo, recomenda-se o uso de terapia baseada em corticoides em combinação com ciclofosfamida ou rituximabe, já para pacientes com manifestações mais brandas que não ameaçam a vida os corticoides são combinados com metotrexato ou micofenolato de mofetila (2,3). Para pacientes que apresentam boa resposta a terapia de indução, recomenda-se terapia de manutenção com azatioprina, metotrexate ou rituximabe. Após 2 anos de tratamento, que se recomenda a suspensão do rituximabe ou desmame dos outros imunossupressores (2).