

Nota Técnica 89244

Data de conclusão: 09/08/2022 17:25:13

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/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 89244

CID: I28.9 - Doença não especificada dos vasos pulmonares

Diagnóstico: Doença não especificada dos vasos pulmonares, Outras vasculopatias necrotizantes

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 2 ampolas endovenoso. Aplicar 2 ampolas (1.000mg) a cada 6 meses no serviço de infusão da reumatologia do GHC

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: ciclofosfamida, azatioprina e corticoesteróides sistêmicos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RITUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 3.855,33

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 (um tipo de proteína) que se liga aos receptores dos linfócitos B, levando à sua destruição. Atua sobre o antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros [\(2\)](#). Com isso, o rituximabe inicia reações imunológicas que levarão à destruição das células B.

O uso de Rituximabe no tratamento das vasculites que acometem os vasos pulmonares foi avaliado em diversos estudos clínicos. Em 2010, Stone JH e colaboradores [\(3\)](#) avaliaram a eficácia do Rituximabe (4 doses semanais de 375 mg/m²) em comparação com Ciclofosfamida na indução de remissão de vasculites ANCA-positivo (PAM e PG). Entre os 197 pacientes mais pacientes no grupo do anticorpo anti-CD20 atingiram o desfecho primário (controle da doença com desmame completo dos corticoides em 6 meses) 64% vs 53% ($p < 0,001$).

Em ensaio clínico conduzido por Jones et al. [\(4\)](#) avaliou Rituximabe por 4 doses seguido de manutenção com placebo em comparação com Ciclofosfamida seguida de manutenção com azatioprina. Após 12 meses de seguimento as taxas de remissão completa foram semelhantes em ambos os grupos (76% vs 82%, $p = 0,68$) [\(4\)](#). Em estudo de delineamento muito semelhante (rituximabe □ placebo vs. ciclofosfamida □ azatioprina) posteriormente conduzido por Specks [\(5\)](#), após seis meses 64% dos pacientes do grupo intervenção apresentaram resposta completa contra 53% dos pacientes do grupo controle. Em 18 meses as taxas de resposta completa foram 39% vs 33% respectivamente.

Em estudo subsequente [\(6\)](#), Guillevin e colaboradores avaliaram, entre pacientes portadores de PAM, PG ou vasculite ANCA positivo de acometimento renal em resposta completa após remissão com corticoides ou ciclofosfamida, a eficácia do Rituximabe como terapia de manutenção em comparação com a Azatioprina. O desfecho primário foi a taxa de flares após 28 meses de seguimento [\(6\)](#). Entre pacientes tratados com Azatioprina o risco de exacerbações foi seis vezes maior do que entre os pacientes que receberam o anticorpo monoclonal (HR para exacerbação 6,61 IC95% 1,59-27,9, $p = 0,002$) [\(6\)](#).

O rituximabe é produzido por diversas indústrias farmacêuticas, com diversos nomes comerciais e está disponível na apresentação endovenosa de 10 mg/ml em frascos de 50 ml (500 mg) e 10 ml (100 mg). Conforme consulta à tabela CMED em julho de 2021 e a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Em estudo de realidade Colombiana avaliou a custo efetividade do uso de Rituximabe em comparação com Azatioprina na terapia de manutenção das vasculites sob um horizonte analítico de 5 anos [\(7\)](#). Neste estudo a RCEI estimada foi de U\$ 6.865,00 por QALY adicional pelo uso do Rituximabe. Outro estudo do mesmo escopo, conduzido considerando a realidade francesa [\(8\)](#), a RCEI para Rituximabe foi estimada em € 37.782 por QALY ganho.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo Britânico, recomenda o rituximabe como opção de tratamento de indução da remissão da vasculite associada a ANCA entre pacientes que apresentam alguns pré-requisitos como intolerância, contra-indicação ou refratariedade à ciclofosfamida, assim como portadores de neoplasias malignas uroteliais [\(9\)](#). O

Scottish Medicines Consortium (SMC), emitiu recomendação de utilização com restrições semelhantes (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: eficácia semelhante na indução de remissão de vasculites, menores taxas de exacerbações entre pacientes em remissão.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O uso de Rituximabe no tratamento de indução e de manutenção de vasculites ANCA positivo que acometem a circulação pulmonar apresenta eficácia semelhante ou superior aos imunossuppressores comumente utilizados. Além disso, tem seu uso recomendado em sistemas de saúde semelhantes ao nosso e apresenta perfil de custo-efetividade favorável. O caso em tela, apresenta diagnóstico de vasculite ‘indiferenciada’ e apresentou falha ao uso de prednisona e azatioprina, considerando as dificuldades inerentes ao caso (raridade da condição, limitação de investigação adicional por indisponibilidade de exames e condições clínicas gerais da paciente) consideramos a extrapolação destes dados da literatura médica adequados.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Overview of and approach to the vasculitides in adults - UpToDate \[Internet\]. \[citado 11 de maio de 2022\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-and-approach-to-the-vasculitides-in-adults?search=pulmonary%20vasculitis&source=search_result&selectedTitle=2~97&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-and-approach-to-the-vasculitides-in-adults?search=pulmonary%20vasculitis&source=search_result&selectedTitle=2~97&usage_type=default&display_rank=2)
2. [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)
3. 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.
4. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Lughmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 15 de julho de 2010;363(3):211–20.
5. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 1o de agosto de 2013;369(5):417–27.
6. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre 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. 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.
8. 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.
9. 1 Guidance | Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 11 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta308/chapter/1-Guidance>
10. 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: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de vasculite pulmonar grave, para a qual iniciou tratamento com corticosteroide sistêmico e azatioprina. Mesmo durante tratamento, apresentou agravamento da condição, sendo submetida à internação hospitalar em 2019, quando manifestou-se com hemorragia alveolar e infecções respiratórias de repetição. Após internação teve esquema terapêutico substituído por rituximabe a cada seis meses e prednisona e hidroxiclороquina enquanto tratamento de manutenção, mostrando-se eficaz para controle de recidivas. Também faz uso de oxigenoterapia domiciliar. Pleiteia acesso ao rituximabe para continuidade do esquema terapêutico já em uso. De acordo com a médica assistente, dado ao fato de que a parte apresentou falha ao tratamento com azatioprina e, por ter apresentado infecções respiratórias no último ano, optou-se pela não substituição do rituximabe pela ciclofosfamida. Ainda de acordo com a médica, o rituximabe oferece menor risco de infecção pulmonar do que a ciclofosfamida.

As vasculites sistêmicas primárias caracterizam-se pela inflamação dos vasos pulmonares na ausência de doença reumatológica e/ou neoplásica diagnosticada (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, polidermatomiosite e as neoplasias) e/ou de exposição ambiental e/ou a drogas, quando, então, passam a ser classificadas como vasculites secundárias. O processo inflamatório (presença de neutrófilos na parede dos vasos) pode acometer as artérias e veias de grande, médio e pequeno calibre, assim como os capilares. De acordo com o vaso acometido, o grau do acometimento e o tipo de lesão histológica apresentada, assim como com os sintomas e sinais radiológicos e tomográficos apresentados pelos pacientes, será caracterizado o tipo de vasculite (1).

As vasculites sistêmicas que envolvem os pulmões são principalmente aquelas que afetam pequenos vasos, a saber, poliangeíte microscópica (PAM), poliangeíte com granulomatose (PG) e poliangeíte granulomatosa e eosinofílica (estas associadas ao anticorpo ANCA) além da doença anti-membrana basal e síndrome de Behçet. Normalmente se apresentam acompanhadas de sintomas e sinais sistêmicos, em outros órgãos do corpo. A forma localizada da doença é rara mas pode ocorrer. Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes são consequentes à isquemia e/ou sangramento do território pulmonar acometido. A isquemia será

decorrente da inflamação da parede dos vasos pulmonares e conseqüente diminuição de sua luz, com hipoperfusão do tecido adjacente e o sangramento conseqüente à ruptura da parede dos vasos acometidos e/ou dos aneurismas formados após o processo de reparação e/ou ainda conseqüente à capilarite pulmonar. [\(1\)](#).

O tratamento é dividido em duas fases: (i) terapia de indução, na qual a terapia imunossupressora intensa visa a remissão da doença e (ii) terapia de manutenção para prevenir e retardar as recidivas. Os agentes terapêuticos comumente utilizados são os corticosteróides e imunossupressores e, quando necessário, são recomendados corticosteróides em pulsoterapia, imunoglobulina endovenosa e plasmaferese, nas formas mais graves [\(1\)](#).