



### NOTA TÉCNICA NÚMERO 195

Medicamento	<b>X</b>
Material	

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Dr. Edisio Meira Tejo Neto

01ª Vara da Comarca de Pacajus

**Número do processo:** 0001570-32.2018.8.06.0136

**Data:** 12/01/2019

### SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	3
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	3
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	4
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	4
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	5
9. Custo do tratamento -----	6
10. Sobre as perguntas formuladas -----	6
11. Referências -----	9

## NOTA TÉCNICA

### 1) Da solicitação

Tratam ação proposta por paciente do sexo masculino, 38 anos, portador de Granulomatose de Wegener, demandando o medicamento Rituximab.

### 2) Tema

Tratamento de Granulomatose de Wegener com o medicamento Rituximab.

### 3) Considerações iniciais

A Granulomatose de Wegener (GW), também denominada como granulomatose com poliangeíte, é uma doença sistêmica caracterizada por vasculite necrosante granulomatosa. A doença é caracterizada por vasculite de pequenos e médios vasos e acomete preferencialmente as vias respiratórias, pulmões, além de rim (glomerulonefrite). Com menor frequência pode haver comprometimento de olhos, pele, articulações, sistema nervoso e coração. O comprometimento da via respiratória ocorre em mais de 90% dos casos. A prevalência da GW é de 3 em 100 mil pessoas nos EUA, e de 25 em 100 mil no Reino Unido. Não há dados de prevalência no Brasil.

A GW acomete homens e mulheres, com discreta maior prevalência no sexo masculino (1,5:1). A doença pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais prevalente em indivíduos na quarta e quinta décadas de vida. Acredita-se que a GW seja desencadeada por um antígeno inalatório desconhecido que desencadeia a formação de granuloma e desregula o sistema imune.

O acometimento de vias respiratórias superiores é a manifestação clínica mais frequente, estando presente em 73 a 93% dos pacientes na apresentação inicial do quadro. Podem ocorrer sinusite, rinorreia purulenta, úlceras mucosas, crostas nasais, epistaxe (sangramento nasal) e obstrução nasal. Edema da mucosa nasal e granulação são manifestações típicas. Nariz em sela secundário ao desabamento da ponte nasal é raro.

O envolvimento pulmonar ocorre em cerca de 45% dos casos no início da doença e entre 66 e 85% no seu decorrer. Os sintomas mais comuns são tosse e

hemoptise, seguidos de dispneia. Os achados radiológicos mais frequentes são infiltrados pulmonares e nódulos, estes em geral múltiplos, bilaterais e cavitação.

O diagnóstico da GW pode ser feito com base nos achados clínicos e laboratoriais, entre os quais destaca-se: biopsia nasal com achados histológicos característicos; sorologia com anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (cANCA) e ELISA positivo para proteinase 3 (anti-PR3).

Embora o uso de ciclofosfamida e corticoides tenha melhorado a evolução da doença, a mortalidade ainda é alta. A associação de ciclofosfamida e prednisona é considerado o tratamento padrão para GW e remissão da doença pode ser alcançada em até 90% dos indivíduos. Infelizmente a doença recidiva com frequência. Vários relatos na literatura com diferentes medicamentos têm sido propostos, entre eles, antimicrobianos (sulfa), azatioprina, metotrexato e imunobiológicos.

#### **4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento**

Rituximab, um imunobiológico (anticorpo monoclonal) inibidor de células B, tem se mostrado tão efetivo quanto ciclofosfamida para tratamento da GW. Entretanto, o alto custo e a indefinição de benefício a longo prazo, assim como a associação com infecções oportunistas indicam a necessidade de maiores estudos para precisar o real papel do rituximab no tratamento da GW.

#### **5) Sobre o registro pela ANVISA**

O medicamento rituximabe (MABTHERA<sup>®</sup>) possui registro na ANVISA (número 101000548) com validade até julho de 2023. É comercializado no Brasil pelo laboratório Roche e, no momento, não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua. O referido medicamento possui indicação para o tratamento de pacientes com Linfoma não Hodgkin, Artrite Reumatóide, Leucemia Linfóide Crônica, Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener) e Poliangiite Microscópica.

Também possui registro na Agência Regulatória de Medicamentos da Europa desde 1998 (MabThera<sup>®</sup>), nos Estados Unidos desde 1997 (Rituxan<sup>®</sup>) e no Canadá desde 2000 (Rituxan<sup>®</sup>).

## **6) Sobre a incorporação pela CONITEC**

Consoante informações obtidas no endereço eletrônico da CONITEC, não consta até o presente momento, solicitação de incorporação do rituximabe para tratamento da Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener) no âmbito do Sistema Único de Saúde.

## **7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público**

Até a presente data, não consta PCDT para a enfermidade considerada na solicitação (CID 10: M 31.3). No site do Ministério da Saúde consta disponível a íntegra da Portaria Nº 199, de 30 de janeiro de 2014 que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova documento denominado Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Este documento deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes, e também pelos Serviços de Saúde habilitados junto ao SUS.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), órgão público do serviço de saúde do Reino Unido, recomenda o uso de rituximabe como possível opção farmacológica para pacientes adultos com Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener) em combinação com glicocorticoides, embora **CONDICIONADO** ao seguinte contexto clínico: pacientes refratários ao tratamento convencional com ciclofosfamida por resposta insatisfatória ou intolerância; contraindicação de ciclofosfamida; pacientes em idade fértil com aspirações reprodutivas; e pacientes com carcinoma urotelial.

*Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en la Evidencia*, órgão do Ministério da Saúde do Chile, publicou em 2017 relatório sobre evidências disponíveis acerca do uso de rituximabe para tratamento de Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener). Tal relatório apresentou

parecer desfavorável à incorporação do rituximabe para o tratamento da Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener) pois os estudos apresentados forneceram baixa certeza de evidência sobre os benefícios clínicos da terapia com rituximabe que não justificam os custos da tecnologia em comparação à terapêutica então corrente disponível.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), órgão público do serviço de saúde do Canadá, publicou em 2017 atualização de um relatório anterior (2015) com objetivo de revisar a eficácia clínica, custo-efetividade e evidências do uso de rituximabe em comparação com outras drogas imunossupressoras em pacientes com Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener). O relatório publicado em 2015 pelo mesmo órgão concluiu que nenhuma evidência foi identificada sobre a eficácia clínica do rituximabe em comparação com outros imunossupressores para a manutenção da remissão em pacientes com Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener). Aliás, evidências obtidas de quatro estudos observacionais não controlados revelam que após remissão inicial induzida pelo rituximabe, a infecção foi o evento adverso grave mais comum durante a manutenção da remissão do rituximabe, sendo considerada a principal causa de morte entre os pacientes com Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener). A revisão deste relatório publicada em 2017 confirma a ausência de evidências adicionais que suportem a superioridade do uso do rituximabe em relação aos outros fármacos disponíveis para esse fim.

### **8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

O medicamento rituximabe faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) porém não é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da doença que acomete a parte autora.

Entretanto, existem opções farmacológicas em outras classes terapêuticas úteis ao tratamento da Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener). O SUS disponibiliza o medicamento prednisona, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), e oferece por meio do Componente Especializado

da Assistência Farmacêutica (CEAF), as seguintes opções: metilprednisolona, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida e imunoglobulina humana.

### 9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 19/11/2018.

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
MABTHERA® (Rituximabe)	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento anual <sup>§</sup>
	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FR VD TRANS X 50 ML ** CAP **	6.547,76	9.051,89	5.227,73	10.455,46	20.910,92

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

<sup>#</sup>Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. O CAP (Resolução n.º 3, de 2 de março de 2011) é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado n.º 06/2017 o CAP é de 20,16%.

<sup>§</sup>O custo médio do tratamento semestral e anual é estimado com base no PMVG.

### 10) Sobre as perguntas formuladas

a) há protocolos clínicos e terapêuticos, no âmbito do Ministério da Saúde, para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora? Justificar a conclusão à luz da chamada "medicina das evidências";

Resposta: Não consta PCDT do Ministério da Saúde para a enfermidade considerada na solicitação (CID 10: M 31.3).

b) quais as diretrizes nacional e internacional quanto ao uso do medicamento/tratamento requerido pela parte autora?

Resposta: Não consta PCDT do Ministério da Saúde para a enfermidade considerada na solicitação (CID 10: M 31.3). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, recomenda o uso de rituximabe como possível opção farmacológica para pacientes adultos com GW em combinação com glicocorticoides, embora CONDICIONADO ao seguinte contexto clínico: pacientes refratários ao tratamento convencional com ciclofosfamida por resposta insatisfatória ou intolerância; contraindicação de ciclofosfamida; pacientes em idade fértil com aspirações reprodutivas; e pacientes com carcinoma urotelial. O *Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en la Evidencia*, órgão do Ministério da Saúde do Chile, publicou em 2017 relatório sobre evidências disponíveis acerca do uso de rituximabe para tratamento de Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener). Tal relatório apresentou parecer desfavorável à incorporação do rituximabe para o tratamento da GW, pois os estudos apresentados forneceram baixa certeza de evidência sobre os benefícios clínicos da terapia com rituximabe que não justificam os custos da tecnologia em comparação à terapêutica então corrente disponível. A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, publicou em 2017 atualização do uso de rituximabe em comparação com outras drogas imunossupressoras em pacientes com GW. O relatório publicado em 2015 pelo mesmo órgão concluiu que nenhuma evidência foi identificada sobre a eficácia clínica do rituximabe em comparação com outros imunossupressores para a manutenção da remissão em pacientes com GW. A revisão deste relatório publicada em 2017 confirma a ausência de evidências adicionais que suportem a superioridade do uso do rituximabe em relação aos outros fármacos disponíveis para esse fim.

c) o protocolo nacional para o tratamento da moléstia da parte autora está em consonância com a diretriz/protocolo internacional? Sendo negativa a resposta, informar o motivo?

Resposta: Não consta PCDT do Ministério da Saúde para tratamento de GW.

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br

d) considerando a resposta dada ao quesito anterior, na opinião do Órgão consultado, levando em conta a relação custo-benefício (montante dos gastos dispendidos com o protocolo atual x benefícios da atualização desse, inclusive os de caráter preventivo), seria recomendável a alteração da diretriz praticada como forma de atender adequadamente demandas de igual natureza, ou de promover a realização eficiente da correlata despesa pública?

Resposta: Faz-se necessária a elaboração de PCDT do Ministério da Saúde para tratamento de GW.

e) o medicamento/tratamento requerido pela parte autora possui aprovação pela ANVISA?

Resposta: O medicamento rituximabe (MABTHERA<sup>®</sup>) possui registro na ANVISA (número 101000548) com validade até julho de 2023. O referido medicamento possui indicação para o tratamento de pacientes com Linfoma não Hodgkin, Artrite Reumatóide, Leucemia Linfóide Crônica, Granulomatose com Poliangiite (Granulomatose de Wegener) e Poliangiite Microscópica.

f) conforme o quadro de saúde apresentado pela parte autora, sendo positiva a resposta ao quesito “a”, indaga-se, no caso de estar referida parte submetida ao citado protocolo, se esta está a sofrer algum prejuízo no resguardo a seu direito à saúde? Se a resposta for afirmativa, esclarecer e justificar.

Resposta: Não consta PCDT do Ministério da Saúde para tratamento de GW.

g) considerando as respostas aos quesitos anteriores, pode-se afirmar que o tratamento/medicamento requerido na inicial é imprescindível à garantia da saúde ou da dignidade da parte requerente? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: Não há evidências científicas robustas demonstrando superioridade do tratamento da GW com rituximab em comparação com tratamento padrão



(ciclofosfamida + prednisona). Além disso, não há estudos de longo prazo atestando segurança de rituximab para tratamento de GW. Nenhuma evidência foi encontrada sobre custo-efetividade do uso de rituximab para a remissão ou terapia de manutenção em pacientes com GW.

## 11) Referências

1- Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *National Institute for Health and Care Excellence*. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta308/chapter/1-Guidance>>. Acesso em 21 de dezembro de 2018.

2- Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible: vasculitis. Ministerio de Salud. Santiago, Chile. MINSAL 2017. Disponível em: <<https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/vasculitis-OK.pdf>>. Acesso em 21 de dezembro de 2018.

3- Rituximab for granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis: a review of the clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid response. 2015. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2015/RC0631%20Rituximab%20for%20GPA%20or%20MPA%20Final.pdf>>. Acesso em 27 de dezembro de 2018.

4- Rituximab for Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of the Clinical effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid response report: summary with critical appraisal 2017. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481996/pdf/Bookshelf\\_NBK481996.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481996/pdf/Bookshelf_NBK481996.pdf)>. Acesso em 27 de dezembro de 2018.

5- Brasil. Ministério da Saúde / Medicamentos – RENAME. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/23/17-0407M-RENAME-2018.pdf>>. Acesso em 19 de dezembro de 2018.

6- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO

ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em:

<[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2018-11-19.pdf/1d788ebd-879f-41a7-bc14-ad9c5fced07](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-11-19.pdf/1d788ebd-879f-41a7-bc14-ad9c5fced07)>. Acesso em 21 de dezembro de 2018.

7- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em:

<[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2018-11-19.pdf/d1c6d5f5-ad4a-4109-acab-c25c027b5395](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-11-19.pdf/d1c6d5f5-ad4a-4109-acab-c25c027b5395)>. Acesso em 21 de dezembro de 2018.