Nota Técnica 304036

Data de conclusão: 22/01/2025 21:18:47

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Alvorada/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 304036

CID: N18.9 - Insuficiência renal crônica não especificada

Diagnóstico: Insuficiência renal crônica não especificada

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: IV

Posologia: Rituximabe injetável 10mg/ml. Aplicar 650mg diluído, lentamente, 1 vez por semana por 4 semanas.

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, corticosteroides e inibidores da calcineurina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide 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 (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. Com isso, o rituximabe inicia reações imunológicas que levarão à destruição das células B (5).

O uso do rituximabe na GM foi avaliado em diversos ensaios clínicos randomizados, sintetizados em uma revisão sistemática realizada em 2022. Nesta revisão, foram incluídos 11 ensaios clínicos envolvendo 723 pacientes. Todos os pacientes apresentavam GM primária comprovada por biópsia renal e somente pacientes adultos foram incluídos. O regime padrão foi uma dose de 375 mg/m2 a cada 2 semanas, e os desfechos foram remissão completa (resolução da proteinúria), remissão parcial (redução da proteinúria a níveis <3500mg/10mmol ou redução de 50% ou mais na relação proteinúria/creatinúria), relapso (desenvolvimento de proteinúria acima de 3,5g/24h após remissão parcial ou completa), doença renal em estágio final (TFG <15ml/min ou necessidade de diálise) e eventos adversos. Em comparação com outros tratamentos (ciclosporina, ciclofosfamida, corticosteroides e tratamento não imunosupressor), não houve diferenças em termos de remissão completa (odds ratio, OR = 2.60; 95% CI = 0.86–7.89, p=0.09) ou parcial (OR = 0.85; 95% CI = 0.27–2.70, p=0.79) entre os 2 grupos. Também não houve diferenças em termos de eventos adversos graves (OR = 0.40; 95% CI = 0.14–1.18, p=0.1). Pacientes em uso de rituximabe apresentaram maior remissão cumulativa em comparação a outros grupos (OR = 3.06; 95% CI = 1.35–6.94, p=0.007) (6).

Ensaios de não inferioridade compararam o rituximabe com outros tratamentos disponíveis. Ensaio clínico randomizou pacientes para receber duas infusões de rituximabe 1g a cada 14 dias, com dose repetida a cada 6 meses, versus ciclosporina oral (iniciando a 3,5mg/kg). 130 pacientes foram incluídos e 60% do grupo rituximabe e 52% do grupo ciclosporina apresentaram remissão parcial ou completa (risk difference 8%, 95% CI -9 a 25%, p=0.004 para não inferioridade). Após 24 meses, houve superioridade do tratamtento de rituximabe em comparação a ciclosporina (remissão total ou parcial de 60% no grupo rituximabe vs. 20%, p<0.001) (7).

Na comparação com ciclofosfamida e corticoterapia, 74 pacientes com proteinúria >3,5g/24h foram incluídos. Após 12 meses, 16% dos pacientes no grupo rituximabe e 32% no grupo ciclofosfamida apresentaram remissão completa (OR 0,4; 95% CI, 0,13 - 1,23). Após 24 meses, as probabilidades de remissão parcial ou completa foram de 42% (95% CI 26 a 62%) no grupo rituximabe versus 83% (65% a 95%) no grupo ciclofosfamida (8).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL4 DIL INFUS IV CT		R$ 5.196,10	R$ 20.784,40

	FA VD TRANS X 50 ML		
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL8 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML	R$ 1.039,21	R$ 8.313,68

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível. Baseado nos dados da prescrição médica e após consulta à tabela CMED em março de 2024, foi elaborada a tabela acima estimando o custo total do tratamento.
Não foram encontradas avaliações econômicas conduzidas para o cenário brasileiro. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, não divulgou relatórios sobre o uso de rituximabe nesse cenário. A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? também não divulgou relatórios sobre o uso de rituximabe nesse cenário.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: remissão da doença, avaliada por redução da proteinúria, comparável à de outros tratamentos disponíveis (corticoterapia, ciclofosfamida e ciclosporina).

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências de boa qualidade de que o rituximabe apresenta eficácia e segurança no tratamento da GM, porém com resultados semelhantes aos outros tratamentos disponíveis.
No caso em tela, pelas escassas informações presentes em laudo médico, não fica claro se o paciente preenche critérios de tratamento da GM presentes em PCDT. Não está descrita tentativa de tratamento com ciclofosfamida associada a corticosteroide; infere-se, por laudo médico, que paciente somente realizou tentativa de tratamento com corticosteroide isolado. Ainda que haja contraindicação ao uso de corticosteroide isolado ou em combinação, resta claro no PCDT da condição que, caso preenchidos os critérios de tratamento, a alternativa a este esquema é o uso de ciclofosfamida por 6 meses.
Assim, entendemos que no presente momento não foram fornecidas informações que justifiquem o uso de rituximabe em detrimento da ciclofosfamida, medicação prevista em

PCDT, e por isso emitimos o presente parecer desfavorável para o pleito. Recomendamos que seja realizado tratamento com as medicações previstas no PCDT da condição. Permanecemos à disposição para alterar este parecer caso sejam fornecidas informações que atualizem os tratamentos já realizados ou que justifiquem a escolha de rituximabe na ausência de tentativa de tratamento com ciclofosfamida e ciclosporina.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. Am Fam Physician. 15 de março de 2016;93(6):479–85.

2. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em adulto. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/pcdt_sindromenefroticaprimariaadulto.pdf

3. Beck JH. Salant DJ. Membranous nephropathy: Pathogenesis and etiology. UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-pathogenesis-and-etiology?search=membranous%20glomerulonephritis

4. De Vriese AS, Wetzels JF, Cattran DC. Membranous nephropathy: Treatment and prognosis. UpToDate [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-treatment-and-prognosis

5. Ne A, Mj N, Ab M. Rituximab: current status as therapy for malignant and benign hematologic disorders. Biodrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther. 1o de abril de 2012;26(2):71–82.

6. Ou JY, Chen YW, Li TL, et al. Evaluation of efficacy of rituximab for membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of 11 studies. Nephrol Ther. 2022;18(2):104-112. doi:10.1016/j.nephro.2021.10.002

7. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 2019;381(1):36-46. doi:10.1056/NEJMoa1814427

8. Scolari F, Delbarba E, Santoro D, et al. Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. J Am Soc Nephrol. 2021;32(4):972-982. doi:10.1681/ASN.2020071091

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portador de síndrome nefrótica secundária a glomerulonefrite membranosa. Também é portador de diabetes mellitus e retinopatia diabética. Apresenta proteinúria e hipoalbuminemia e encontra-se em doença renal estágio III, com uma taxa de filtração glomerular (TFG) de 47ml/min/1,73m2. Fez uso de corticoide, cursando com hemorragia digestiva. Não estão descritos outros tratamentos. Neste contexto, pleiteia rituximabe.
A síndrome nefrótica (SN) é definida pela presença de proteína na urina, baixos níveis de albumina no sangue e edema, frequentemente acompanhada de aumento dos níveis de colesterol no sangue (hiperlipidemia), hipercoagulabilidade e outras alterações clínico-laboratoriais (1).
A glomerulonefrite membranosa (GM) é uma das causas mais comuns de SN e consiste, histologicamente, em aumento da membrana basal glomerular e deposição de imunocomplexos subepiteliais com mínima proliferação celular. A GM é primária em 75% dos adultos acometidos pela síndrome; neste caso, há uma resposta humoral autoimune contra os podócitos glomerulares sem outros achados ou etiologias possíveis para a doença. Em 25% dos casos, a GM é secundária a outras condições, como lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus, doença relacionada ao IgG4, fármacos (como anti-inflamatórios não esteroidais, agentes anti-TNF, entre outros), neoplasias e infecções (2).
O tratamento de pacientes adultos com SN é amplo e inclui o tratamento do edema nefrótico, o controle da pressão arterial e da dislipidemia, a profilaxia de infecções e a prevenção dos fenômenos tromboembólicos, por meio de medidas medicamentosas e não medicamentosas. A proteinúria, além de ser um marcador de lesão renal, também é um fator de risco significativo para progressão das doenças glomerulares. Quanto maior a proteinúria, maior será o risco de piora progressiva da função renal e evolução para doença renal crônica (DRC) (3). Quando se trata especificamente da SN atribuída à GM, a remissão total da proteinúria ocorre espontaneamente em até 30% dos pacientes. O tratamento específico deve ser iniciado em pacientes com perda progressiva de função renal e/ou SN grave. Nos casos refratários ao manejo inicial da SN, deve ser iniciada terapia imunosupressiva preferencialmente com ciclofosfamida associada a corticoides ou alternativamente com rituximabe e inibidores da calcineurina (4).
No PCDT da condição, o tratamento da SN causada por GM é indicado quando uma das seguintes condições está presente:

- Excreção urinária de proteínas persistentemente superior a 4g/dia, que se mantenha acima de 50% do valor basal, sem apresentar declínio progressivo, durante terapia antihipertensiva e antiproteinúrica ao longo de um período de observação de pelo menos seis meses;

- Presença de sintomas relacionados à síndrome nefrótica que se mostrem graves ou incapacitantes ou que se constituam em ameaça à vida; ou

- Aumento da creatinina sérica em 30% ou mais dentro de 6 a 12 meses a partir do diagnóstico, desde que a TFG estimada não seja inferior a 25–30mL/min/1,73m2 e esta alteração não seja explicada por complicações superpostas.

Quando preenchido o critério de tratamento, recomenda-se que a GM não seja tratada em monoterapia com corticoide e sim que este seja associado a ciclofosfamida como esquema inicial. Caso haja falha ou contraindicação a este esquema, a alternativa presente em PCDT é o uso de ciclosporina por pelo menos 6 meses (2).