Nota Técnica 347666

Data de conclusão: 14/05/2025 15:35:15

Paciente

Idade: 23 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 347666

CID: N04.0 - Síndrome nefrótica - anormalidade glomerular minor

Diagnóstico: Síndrome nefrótica - anormalidade glomerular minor.

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 500 mg - 1 amp, EV. Usar 500 mg diluído 1x por semana durante 4 semanas consecutivas. Repetir dentro de 6 meses.

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? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RITUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária na Criança e no Adolescente, publicado em janeiro de 2018, estão disponíveis para tratamento específico de SNLM a prednisona, ciclofosfamida, ciclosporina e tacrolimo (3).

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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 (4).
O uso de rituximabe em pacientes com SN responsiva a corticoides, mas com múltiplas recidivas foi avaliado em diversas séries de casos e em alguns ensaios clínicos randomizados (5).
Um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo avaliou a eficácia e segurança de rituximabe em SN com recidivas frequentes de início na infância (6). O desfecho primário foi o período livre de recidiva, que foi definido como o tempo de randomização até o momento da primeira recaída após o início do tratamento do estudo. Os eventos adversos, incluindo infecção, também foram avaliados. Uma vez que a elegibilidade do paciente, incluindo a sensibilidade aos esteróides, foi verificada, os pacientes foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos de tratamento. O grupo de rituximabe recebeu 375 mg/m2 de área de superfície corporal de rituximabe intravenoso (máximo de 500 mg) uma vez por semana durante 4 semanas. O grupo placebo recebeu placebo na mesma frequência. Após a remissão ser alcançada, a prednisolona e os medicamentos imunossupressores foram gradualmente reduzidos e os pacientes foram acompanhados por um ano. Um total de 63 pacientes foram selecionados e 52 foram randomizados, sendo 27 no grupo rituximabe e 25 no grupo placebo. O período livre de recidiva de 50% foi significativamente mais longo no grupo rituximabe do que no grupo placebo: 267 vs. 101 dias (HR 0,27; IC95% 0,135 a 0,528; P<0,0001). A taxa de recaída também foi significativamente menor no grupo rituximabe do que no grupo placebo: 1,542 vs. 4,171 pessoas-ano (HR 0,37; IC95% 0,231 a 0,591; P<0,0001). A dose diária de corticóide após a randomização foi significativamente menor no grupo rituximabe do que no grupo placebo: 9,12 ± 5,88 vs. 20,85 ± 9,28 mg/m2/dia (P<0,0001). Nenhuma morte foi relatada e a maioria dos eventos adversos foram leves. A taxa de eventos adversos graves, incluindo gastroenterite, celulite, neutropenia, infecção gengival, distúrbio respiratório e hipoproteinemia e reação à infusão foram semelhantes nos dois grupos. Nenhum paciente em nenhum dos grupos apresentou reações à infusão de grau 3 ou 4.
Uma revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou medicamentos imunossupressores que não os corticosteróides em crianças com síndrome nefrótica sensível a esteroides que apresentam recidivas frequentes (7). Esta é a quarta atualização de uma revisão publicada pela primeira vez em 2001 e atualizada em 2005, 2008 e 2013. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que compararam medicamentos imunossupressores não corticosteroides com placebo, corticosteróides (prednisona ou prednisolona) ou nenhum tratamento, totalizando 43 estudos e 2.428 crianças. A avaliação do risco de viés indicou que a maioria dos estudos apresentavam baixo risco de viés. O rituximabe (em combinação com

inibidores da calcineurina e prednisolona) reduziu o número de crianças com recidiva em seis meses (5 estudos; 269 crianças; RR 0,23; IC95% 0,12 a 0,43) e 12 meses (3 estudos; 198 crianças; RR 0,63; IC95% 0,42 a 0,93) (evidência de certeza moderada). Aos seis meses, o rituximabe resultou em 126 crianças/1000 recidivas em comparação com 548 crianças/1000 tratadas com tratamentos conservadores. Os autores concluíram que novos estudos incorporados nesta revisão indicam que o rituximabe é um agente adicional valioso para o tratamento de crianças com síndrome nefrótica dependente de esteróides. No entanto, o efeito do tratamento é temporário e muitas crianças precisarão de cursos adicionais de rituximabe. Além disso, os efeitos adversos a longo prazo deste tratamento não são conhecidos.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
RITUXIMABE	10 MG/ML SOL8 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML		R$ 8.120,67	R$ 64.965,36

* 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 17,5%). 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 outubro de 2024, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano 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: redução do risco de recidivas da doença.

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

Conclusão

Tecnologia: RITUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade de que o tratamento com rituximabe no contexto de síndrome nefrótica responsiva a corticoide mas com múltiplas recidivas leva a diminuição da taxa de recidivas do quadro. No entanto, no caso em tela não está claro se já foi utilizado corticoide e se o paciente respondeu ou não a esta terapêutica, bem como não está claro o uso de outros tratamentos disponíveis no SUS ou impedimentos do uso dos mesmos.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - Nephrotic syndrome in children: predriction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int. 1978;13(2):159-65.
2 - The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr. 1981;98(4):561-4.
3 - BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_SindromeNefroticaPrimaria_CriancasAdolescentes.pdf
3 - Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. Clin Pharmacokinet. 2007;46(1):13-58.
4 - 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.
5 - Iijima K, Sako M, Kamei K, Nozu K. Rituximab in steroid-sensitive nephrotic syndrome: lessons from clinical trials. Pediatr Nephrol. 2018 Sep;33(9):1449-1455.
6 - Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Oct 4;384(9950):1273-81.
7 - Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 16;4(4):CD002290.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios que constam no Evento 1 - ATESTMED6, trata-se de paciente com quadro de síndrome nefrótica recidivante frequente, diagnosticada há 14 anos. Há 10 anos paciente vem em uso de ciclosporina, sem controle adequado. Exame histopatológico de 27/08/2014 sugere tratar-se de quadro de glomerulopatia por lesões mínimas. Não há mais detalhes sobre uso de outras terapias. Neste contexto, paciente recebeu prescrição de rituximabe, medicamento o qual pleiteia neste processo.
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. Dados epidemiológicos mostram que a incidência anual de SN é estimada em 2-7 novos casos por 100.000 crianças e a prevalência de 16 casos por 100.000 crianças. O pico de apresentação da SN é aos 2 anos de idade, e 70%-80% dos casos ocorrem em crianças com

menos de 6 anos (1).
Histologicamente, a SN revela apagamento difuso dos podócitos à microscopia eletrônica e alterações mínimas à microscopia óptica, sendo então diferenciada em SN por lesões mínimas (SNLM) ou glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF). Os pacientes com SN podem ser definidos por sua resposta à terapia inicial em sensíveis (SNSC) ou resistentes ao corticosteróide (SNRC). Entre os sensíveis, a maior parte apresenta SNLM, embora a GESF possa ocorrer. Entre os resistentes, a maioria apresenta GESF e a minoria, SNLM. O prognóstico em longo prazo tem melhor correlação com a resposta à terapia com corticosteróide do que com os achados histopatológicos. Os pacientes que respondem à terapia com glicocorticoide têm excelente prognóstico e raramente evoluem para insuficiência renal (2).
O tratamento de pacientes com SN inicia com corticoterapia, que pode ser otimizada em caso de recidiva. Pacientes com múltiplas recidivas devem migrar ou fazer uso associado deste com outros agentes, como a ciclofosfamida e ciclosporina. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Síndrome Nefrótica em Crianças e Adolescentes, pacientes que recidivam após a retirada de ciclosporina frequentemente respondem mal a um segundo ou terceiro curso de tratamento. O uso de uma baixa dose de prednisona em dias alternados, em combinação com ciclosporina pode ser uma melhor opção para estes pacientes (3).