São Paulo, 19 de abril de 2023

À CONITEC

Referente a Consulta Pública nº 5

Rituximabe para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para casos de recidiva de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, ativa e grave.

Publicada no DOU: 05/04/2023

Início: 06/04/2023. Término:25/04/2023

INTRODUÇÃO

A vasculite associada ao anticorpo anticitoplasmático de neutrófilos (ANCA) é uma vasculite necrotizante sistêmica rara, que afeta predominantemente pequenos vasos sanguíneos, com poucos ou nenhum depósito imunológico (pauci imune). Engloba um grupo heterogêneo de doenças autoimunes raras representadas por granulomatose com poliangeite (GPA), antigamente denominada de granulomatose de Wegener; poliangeíte microscópica (PAM); e granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEP), chamada no passado de Churg-Strauss. A terminologia está ligada à presença de autoanticorpos circulantes, notadamente ANCAs, que são dirigidos contra os antígenos encontrados nos grânulos azurófilos dos neutrófilos e lisossomas de monócitos, mais comumente proteinase 3 (PR3) ou mieloperoxidase (MPO). Normalmente, PR3-ANCA é detectado em GPA (80-90% dos pacientes) e MPO-ANCA é detectado em PAM (60-85% dos pacientes). Na GEP, a presença de ANCA mostra mais variabilidade (30-60% dos pacientes) e envolve principalmente MPO-ANCA. A especificidade do ANCA tem um interesse crescente na comunidade científica por sua capacidade diagnóstica para

definir grupos homogêneos de pacientes, bem como para predizer doença recidivante e desfechos clínicos.

A doença é encontrada principalmente na população idosa e sua incidência e prevalência vem aumentando em todo o mundo, com pico de incidência entre 65 e 75 anos.

A apresentação clínica da doença tem aspectos diferenciados entre pacientes mais idosos e mais jovens. A poliangeite microscópica (PAM) é diagnosticada com maior frequência na população idosa, que geralmente apresenta outras comorbidades, envolvimento renal e positividade para anticorpos antimieloperoxidase e menos envolvimento de ouvido, nariz e garganta. Os resultados também diferem, com indivíduos mais velhos tendo taxas mais altas de infecção e mortalidade, mas um menor risco de recaída.

Não há predominância de gênero clara, embora uma leve predominância masculina entre PAM em comparação com GPA tenha sido relatada. Há relatos ainda de diferenças geográficas significativas.

A classificação do EUVAS (*European Vasculitis Study* – Estudo Europeu sobre Vasculite) categoriza a extensão da doença em cinco subconjuntos: doença localizada, doença sistêmica inicial, doença generalizada, doença grave e doença refratária.[1]

TRATAMENTO

O tratamento de vasculites ANCA associadas (VAA) é dividido em terapia de indução e de manutenção. A terapia de indução é prescrita para pacientes com a forma ativa da doença, tanto no início como em recidivas da doença durante o acompanhamento; o seu objetivo é alcançar a remissão completa e evitar acumulação de danos. Após alcançar a remissão, a terapia de manutenção é iniciada e o seu objetivo é prevenir recidivas da doença.

TRATAMENTO COM RITUXIMABE

TRIALS DE INDUÇÃO

1. RITUXVAS (2010): Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis[2]

2. RAVE (2010): Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis[3]

TRIALS DE MANUTENÇÃO

1. MAINRITSAN (2014): Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis[4]
2. MAINRITSAN 2 (2018): Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2)[5]
3. RITAZAREM (2020): Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial [6]
4. MAINRITSAN 3 (2020): Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial.[7]

Resumidamente, embora o RITUXVAS (2010) não tenha comprovado a superioridade do RTX sobre a ciclofosfamida, estabeleceu-o como opção real na indução de VAA. O RAVE estabeleceu a não inferioridade do RTX como agente de indução em VAA. O MAINRITSAN foi um estudo importante que destacou a eficácia do RTX como agente de manutenção com dose e cronograma fixos, enquanto o MAINRITSAN 2 produziu resultados semelhantes em um regime adaptado, de acordo com a contagem de linfócitos CD19+ B e os títulos de ANCA. Esses achados foram expandidos ainda mais pelos resultados de MAINRITSAN3, que demonstraram que a terapia de manutenção estendida com RTX apresentou menor incidência de recidivas de VAA. RITAZAREM nos mostrou que a terapia continuada com RTX para manutenção após a indução parece ser uma estratégia melhor para prevenir recaídas do que azatioprina.[4,5,6,7]

Revisão sistemática sobre eficácia e segurança do uso de RTX, de Habib et al. (2022)[8] incluiu 223 artigos e seus dados relacionados aos objetivos da pesquisa foram extraídos. Vários estudos randomizados e não randomizados mostraram que o RTX é uma opção

de tratamento eficaz para pacientes com VAA. A maioria dos estudos mostrou o efeito muito eficaz do RTX no controle da doença, incluindo crianças, adultos e idosos, embora o RTX não possa prevenir completamente a recidiva. No entanto, a terapia de manutenção ajuda a retardar a recaída da doença e causa remissão sustentada. Não apenas a dose licenciada (375 mg/m2 por via intravenosa por semana durante 4 semanas) pode induzir a remissão da doença, mas estudos também mostraram que uma única infusão de RTX pode ser eficaz, com poucos relatos mostrando falha do tratamento. Além disso, poucos estudos relataram a piora inesperada da doença após a administração de RTX. Geralmente, o RTX é relativamente seguro em comparação com as terapias convencionais, mas alguns efeitos adversos graves, principalmente infecções, citopenia, hipogamaglobinemia, malignidade e hipersensibilidade foram descritos. Por fim, os autores concluíram que RTX é uma opção terapêutica eficaz e relativamente segura para VAA.[8]

Em 2011, o FDA aprovou o RTX combinado com glicocorticoides para tratar pacientes adultos com GPA e PAM, com a precaução de que dados limitados estivessem disponíveis sobre a segurança e a eficácia dos cursos subsequentes nesses pacientes.[9] Posteriormente, em 2018, aprovou uma atualização da bula do medicamento para incluir informações sobre o tratamento de acompanhamento para adultos com granulomatose com poliangiite e poliangeíte microscópica que alcançaram o controle da doença com tratamento de indução.

Também está aprovada para VAAs na comunidade europeia[10] e recomendado seu uso pelo prestigioso KDIGO em 2021 (capítulo 9) na revisão recente realizada sobre todas as glomerulopatias.[11]

A Sociedade Brasileira de Reumatologia trouxe recomendações (2017)[12] para a terapia de indução para vasculites associadas ao ANCA e, ressaltamos aqui o que se refere ao RTX:

1- É uma opção à Ciclofosfamida (CFM) na terapia de indução das formas generalizadas de VAAs, especialmente em pacientes com risco de danos permanentes a órgãos ou com risco de morte (grau A).
2- O RTX semanal por 4 semanas não demonstrou inferioridade à CFM para a indução e deve ser prescrito quando houver contraindicações ao uso de CFM,

como nos pacientes com doses cumulativas altas, jovens em idade fértil sem prole estabelecida ou com doença recorrente (grau A)

3- Cuidados antes da terapia com RTX:
    - Colher sorologias para hepatite B, C e lues;
    - Pacientes com hepatite B e HIV crônicos só devem ser tratados com com terapia antiviral concomitante e acompanhamento com infectologista (grau C);
    - Atualização das vacinas previamente (grau D);
    - Recomenda-se a dosagem de imunoglobulinas (IG) e contagem de células B antes e após RTX, com reposição de IG, se IgG < 500 mg/L e na presença de complicações infecciosas. Na persistência de IG < 500 mg/L e infecções recorrentes graves, considerar a suspensão (grau C), avaliando custo-benefício.

Para o tratamento de vasculite ANCA associada, o rituximabe (RTX) em combinação com regimes de glicocorticóides de altas doses demonstrou em ensaios clínicos randomizados não ser inferior à ciclofosfamida (CFM), quando utilizado para terapia de indução de remissão [2,3] e superior à azatioprina quando usado para terapia de manutenção e de remissão.[4,5]

Recente artigo publicado no JAMA, em estudo de coorte de 93 pacientes com idade ≥75 anos, com vasculite ANCA associada, a terapia de indução combinando RTX e altas doses de glicocorticoides foi associada à remissão, mas acompanhada por uma alta taxa de infecções graves (46,6 por 100 pacientes-anos). Quando o RTX foi usado como terapia de manutenção, as taxas de recaída (1,8 por 100 pacientes-ano) e as taxas de infecção grave (8,4 por 100 pacientes-ano) foram baixas. Esses resultados sugerem que a terapia com RTX pode estar associada à remissão da doença e à prevenção de recaídas em pacientes com 75 anos ou mais, mas que são necessários esforços focados na redução de infecções durante a terapia de indução.[13]

Os resultados dos 188 pacientes com recidiva de granulomatose com poliangeíte ou poliangeíte microscópica foram analisados prospectivamente. Receberam terapia de indução de remissão com RTX (4×375 mg/m2) e um regime de glicocorticoide de dose maior ou menor, dependendo da escolha do médico: redução de 1 mg/kg /dia ou

0,5 mg/kg/dia a 10 mg/dia em 4 meses. Os pacientes desta coorte que atingiram a remissão foram subsequentemente randomizados para receber um dos dois esquemas para prevenir a recaída. Dos 188 pacientes: 95/188 (51%) homens, idade média de 59 anos (intervalo 19–89), duração prévia da doença 5,0 anos (intervalo 0,4–34,5). 149/188 (79%) receberam ciclofosfamida anteriormente e 67/188 (36%) RTX. 119/188 (63%) das recaídas tiveram pelo menos um item importante de atividade da doença e 54/188 (29%) receberam o regime de glicocorticoide de dose mais alta. 171/188 (90%) pacientes alcançaram remissão em 4 meses. Apenas seis pacientes (3,2% da população do estudo) não atingiram o controle da doença no mês 4. Quatro pacientes morreram na fase de indução devido a pneumonia (2), acidente vascular cerebral (1) e vasculite ativa (1). 41 eventos adversos graves ocorreram em 27 pacientes, incluindo 13 infecções graves. Esta grande coorte prospectiva de pacientes com recidiva de vasculite ANCA associada tratados com RTX em conjunto com glicocorticoides demonstrou um alto nível de eficácia para a reindução da remissão em pacientes com recidiva, com perfil de segurança semelhante a estudos anteriores.[14]

COMPLICAÇÕES COM O USO DE RTX

Uma metanálise (2020)[15] avaliou a prevalência e incidência de infecções graves e fatores que explicam a heterogeneidade em pacientes com VAAs tratados com RTX. Infecção grave foi assim definida quando levou à hospitalização, antibioticoterapia endovenosa e/ou óbito. A heterogeneidade foi explorada por análises de subgrupo e meta-regressão. Os estudos incluídos abrangeram 1.434 pacientes com idade média de 51,9 anos. A prevalência e incidência geral de infecções graves foi de 15,4%, 33 estudos e 6,5 por 100 pessoas-ano = 76%, 18 estudos, respectivamente. As infecções mais comuns foram bacterianas (9,4%). A prevalência de infecção oportunista foi de 1,5% incluindo infecções por Pneumocytis jirovecii (0,2%), independentemente do uso de profilaxia. A mortalidade relacionada à infecção foi estimada em 0,7%. A dose cumulativa foi positivamente associada à prevalência de infecções (13 estudos, aumento de prevalência de 4% por 100 mg, $p < 0,0001$). A incidência de infecção associou-se negativamente com a duração do seguimento (8 estudos, diminuição da incidência de 9% ao ano, $p = 0,03$).[15]

Outra metanálise (2022)[16] que avaliou a questão das infecções em pessoas com VAAs incluiu 21 estudos (7 estudos randomizados e controlados e 14 observacionais). Foram incluídos dados de 1.284 e 2.938 indivíduos para avaliação de resultados primários e secundários, respectivamente. A incidência cumulativa geral de infecções graves foi de 15,99% durante o período total de acompanhamento (indução e manutenção) e 7,62% durante o período de manutenção. Além disso, os autores encontraram uma taxa de letalidade geral de 0,49% e uma taxa de mortalidade relacionada à infecção de 0,09% durante o tratamento de manutenção. A incidência cumulativa de infecções graves foi de 14,61% entre os pacientes que receberam RTX e de 5,93% entre os pacientes que receberam azatioprina durante a fase de manutenção. Além disso, a incidência cumulativa de infecções graves durante o período total de acompanhamento (indução e manutenção) foi de 20,81% para a associação de ciclofosfamida e azatioprina e 14,12% para RTX. Os autores concluíram que a incidência cumulativa de infecções graves durante o seguimento total e de manutenção esteve dentro dos limites esperados, enquanto infecções fatais durante o tratamento de manutenção foram incomuns. Além disso, o tratamento com RTX tanto para indução quanto para manutenção não excedeu a incidência de infecções graves prevista em estudos anteriores.[16]

A prevalência e incidência de infecções graves tem sido a maior preocupação da classe médica que trata vasculites desta natureza, principalmente as que acometem o trato respiratório, de natureza bacteriana. Assim, deve-se considerar mais o risco infeccioso e a triagem regular de infecções, além de profilaxia com sulfametoxazol com trimetropina visando melhorar o resultado a curto prazo[17].

Nestas metanálises[15,16] supracitadas, destaca-se a necessidade de estudos prospectivos para estratificar o risco infeccioso e validar a dose cumulativa de RTX e a duração do acompanhamento como fatores modificadores.

Infecções, particularmente infecções respiratórias, são uma classe comum e importante de complicação em pacientes com VAA e estão associadas à mortalidade precoce.

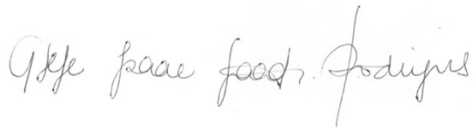
CONCLUSÕES

Apesar do risco de infecções com RTX, o que já é uma predisposição própria da doença, que pode ser agravada por quaisquer dos tratamentos disponíveis porque todos são imunossupressores, não há dúvidas de que estamos privando as pessoas com essa

doença rara e grave de uma possibilidade terapêutica, particularmente aquelas que são mais pobres e mais vulneráveis. Nossa opinião, baseada nas melhores evidências científicas disponíveis, e sem quaisquer conflitos de interesse a declarar, é pela incorporação do RTX para VAAs.

Salientamos que, não apenas para VAAs está indicado o uso de RTX, mas também para Glomerunefrite membranosa idiopática e, aproveitamos o espaço desta consulta pública para sugerir que seja estudada essa inclusão com rapidez, beneficiando um número maior de indivíduos que necessitam de alternativas de tratamento.

A SONESP – Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo, assina essa manifestação pela incorporação de rituximabe, pelos motivos expostos, por meio dos seguintes representantes eleitos:



Profa. Dra. Cibele Isaac Saad Rodrigues
Diretora Científica da Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo - SONESP

Prof. Dr. Lúcio Requião Moura
Presidente da Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo - SONESP

REFERÊNCIAS

1- C. Mukhtyar, L. Guillevin, M.C. Cid, B. Dasgupta, K. de Groot, W. Gross, et al. European Vasculitis Study Group EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009; 68:310-317.

2- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus

cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010 Jul 15;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169.

3- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010 Jul 15;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.

4- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2014 Nov 6;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231.

5- Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, Hamidou M, Agard C, Bonnotte B, Samson M, Karras A, Jourde-Chiche N, Lifermann F, Gobert P, Hanrotel-Saliou C, Godmer P, Martin-Silva N, Pugnet G, Matignon M, Aumaitre O, Viallard JF, Maurier F, Meaux-Ruault N, Rivière S, Sibilia J, Puéchal X, Ravaud P, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). Ann Rheum Dis. 2018 Aug;77(8):1143-1149. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212878. Epub 2018 Apr 25. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2019 Sep;78(9):e101.

6- Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koening C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani RA, Makino H, McAlear CA, Monach P, Moreland LW, Mynard K, Nachman

P, Pagnoux C, Pearce F, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Weisman MH, Wroe C, Merkel PA, Jayne D; RITAZAREM coinvestigators; RITAZAREM co-investigators. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020 Sep;79(9):1243-1249. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216863. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32581088; PMCID: PMC7456549.

7- Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, Huart A, Karras A, Lifermann F, Godmer P, Cohen P, Hanrotel-Saliou C, Martin-Silva N, Pugnet G, Maurier F, Sibilia J, Carron PL, Gobert P, Meaux-Ruault N, Le Gallou T, Vinzio S, Viallard JF, Hachulla E, Vinter C, Puéchal X, Terrier B, Ravaud P, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020 Aug 4;173(3):179-187. doi: 10.7326/M19-3827. Epub 2020 Jun 2.

8- Habibi MA, Alesaeidi S, Zahedi M, Hakimi Rahmani S, Piri SM, Tavakolpour S. The Efficacy and Safety of Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis: A Systematic Review. Biology (Basel). 2022 Dec 6;11(12):1767. doi: 10.3390/biology11121767.

9- Aprovação do FDA para Rituximabe. U.S. Department of Health and Human Services. Letter: Supplemental BLA approval for rituximab. 2011 Apr 19.

10- Aprovação da comunidade europeia para rituximabe. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mabthera-epar-medicine-overview_en.pdf. Acesso em [18 de abril de 2023].

11- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Kidney Int Suppl. 2021 Oct;100(4S):1-150.

12- Souza AWS, Calich AL, Mariz HA, Ochtrop MLG, Bacchiega ABS, Ferreira GA, Rêgo J, Perez MO, Pereira RMR, Bernardo WM, Levy RA. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. Rev Bras Reumatol Engl

Ed. 2017;57 Suppl 2:484-496. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2017.06.003. Epub 2017 Jul 25.

13- Thietart S, Karras A, Augusto J, et al. Evaluation of Rituximab for Induction and Maintenance Therapy in Patients 75 Years and Older With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. JAMA Netw Open. 2022;5(7):e2220925. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.20925

14- Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 23 March 2023. doi: 10.1136/ard-2022-223559

15- Thery-Casari C, Euvrard R, Mainbourg S, Durupt S, Reynaud Q, Durieu I, Belot A, Lobbes H, Cabrera N, Lega JC. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides receiving rituximab: A meta-analysis. Autoimmun Rev. 2020 May;19(5):102505. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102505. Epub 2020 Mar 12.

16- Vassilopoulos A, Vassilopoulos S, Kalligeros M, Shehadeh F, Mylonakis E. Incidence of serious infections in patients with ANCA-associated vasculitis receiving immunosuppressive therapy: A systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2023 Mar 1;10:1110548. doi: 10.3389/fmed.2023.1110548.

17- Xu T, Chen Z, Jiang M, Ma H, Jin K, Wang Z, Wang C, Xu J, Zhang W. Association between different infection profiles and one-year outcomes in ANCA-associated vasculitis: a retrospective study with monthly infection screening. RMD Open. 2022 Oct;8(2):e002424. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002424.