

# Nota Técnica 102147

Data de conclusão: 25/10/2022 13:15:07

## Paciente

---

**Idade:** 48 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Santa Maria/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Santa Maria

## Tecnologia 102147

---

**CID:** L10.2 - Pênfigo foliáceo

**Diagnóstico:** PÊNFIGO FOLIÁCEO

**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:** .

**Posologia:** Rituximabe 500mg 04 ampolas, administrar um frasco por semana, por 4 semanas (Evento 1 LAUDO 10)

**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?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** corticoterapia e azatioprina

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar:** Vide a tabela 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 de origem humana/murina que se liga de maneira específica ao antígeno CD20 expresso pelas células malignas do linfoma, assim como dos linfócitos B saudáveis (4). Além de reações infusionais, entre os eventos adversos possivelmente relacionados ao Rituximabe estão ativação de hepatite B e desenvolvimento de Hepatite fulminante, citopenias (em especial neutropenia), hipogamaglobulinemia que pode estar acompanhada de infecções sinopulmonares.

Um estudo retrospectivo avaliou 28 pacientes com doenças penfigoides que fizeram uso de rituximab para a condição dermatológica. Controle de doença foi obtido em 67,9% dos pacientes; remissão parcial, em 57,1%; remissão completa, em 21,4%. Durante o seguimento, 66,7% dos pacientes apresentaram recidiva de doença; um novo curso de rituximabe levou a remissão em 85,7% dos casos retratados. Não houve diferença estatisticamente significativa na resposta clínica entre os diferentes tipos de pêfigo (5).

Um ensaio clínico multicêntrico, open-label, randomizou 90 pacientes para receber prednisona oral ou prednisona em doses baixas em associação a rituximab (1000mg nos dias 0 e 14, e 500mg após 12 e 18 meses). Tratavam-se de pacientes recém diagnosticados com pêfigo iniciando a primeira linha de tratamento. Após 24 meses, 89% dos pacientes no grupo rituximabe estavam em remissão completa, versus 34% do grupo prednisona ( $p < 0.0001$ ). Nenhum paciente faleceu durante o estudo e mais pacientes no grupo prednisona apresentaram eventos adversos grau 3-4 (53 eventos em 29 pacientes no grupo prednisona vs. 27 eventos em 16 pacientes no grupo rituximab) (6).

Uma revisão sistemática avaliou o uso de rituximab em pacientes com pêfigo vulgar, incluindo 114 estudos e 1085 pacientes. A maioria dos pacientes obteve resposta clínica com regimes contendo rituximabe; naqueles que não obtiveram resposta após a primeira infusão, a repetição de infusões pareceu ser eficaz. No entanto, há grande heterogeneidade em termos de dose, frequência e regime de infusão utilizados entre estudos, não havendo um consenso em termos de qual seria um regime adequado de primeira e segunda linhas no tratamento do pêfigo vulgar (7).

Consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia prevê o uso de rituximabe em casos de pêfigo vulgar refratário ou severo. Recomenda-se o uso do protocolo de linfoma (375mg/m<sup>2</sup>, 1x/semana por 4 semanas) e de artrite reumatoide (1000mg com um intervalo de 2 semanas, podendo ser repetido após 6 meses) (8).

Em análise de custo-utilidade considerando o sistema de saúde australiano, o uso de rituximabe em comparação a micofenolato de mofetil resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de -8818 dólares australianos por QALY (9).

Não foram encontradas recomendações de incorporação desta tecnologia para esta indicação em outros países com sistema de saúde semelhantes ao nosso.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumento das taxas de remissão de doença.

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** RITUXIMABE

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** Trata-se de medicação já disponível no SUS para outras condições autoimunes e prevista em diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de pênfigo vulgar e pênfigo bolhoso. Apesar de estarmos extrapolando evidências referentes ao tratamento do pênfigo vulgar, parece haver eficácia do rituximabe em termos de resposta clínica e remissão de doença; ainda, diretrizes internacionais recomendam tratamento semelhante para ambas as condições.

Entendemos, também, que a custo utilidade deste anticorpo monoclonal no pleito em questão provavelmente se encontra abaixo do limiar de disposição a pagar considerado aceitável para a realidade brasileira, de maneira que consideramos a prescrição bem amparada na literatura médica. Por fim, o paciente parece ter esgotado as opções disponíveis na rede pública para a condição.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:**

1. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus - UpToDate [Internet]. [citado 16 de outubro de 2022]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pemphigus?search=penfigo%20foliaceo&source=search\\_result&selectedTitle=1~38&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H106828057](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pemphigus?search=penfigo%20foliaceo&source=search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=default&display_rank=1#H106828057)
2. Kridin K, Schmidt E. Epidemiology of Pemphigus. JID Innov. 2021;1(1):100004. Published 2021 Feb 20. doi:10.1016/j.xjidi.2021.100004
3. Chu KY, Yu HS, Yu S. Current and Innovated Managements for Autoimmune Bullous Skin Disorders: An Overview. J Clin Med. 2022;11(12):3528. Published 2022 Jun 19. doi:10.3390/jcm11123528
4. 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)
5. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. Front Immunol. 2018;9:248. Published 2018 Feb 19. doi:10.3389/fimmu.2018.00248
6. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3):

a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. Lancet. 2017;389(10083):2031-2040. doi:10.1016/S0140-6736(17)30070-3

7. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R, Daneshpazhooh M. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. Int Immunopharmacol. 2018;54:131-138. doi:10.1016/j.intimp.2017.11.005
8. Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2019;94(2 Suppl 1):20-32. doi:10.1590/abd1806-4841.2019940206
9. Chen MKY, Vissapragada R, Bulamu N, Gupta M, Werth V, Sebaratnam DF. Cost-Utility Analysis of Rituximab vs Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Pemphigus Vulgaris. JAMA Dermatol. 2022;158(9):1013-1021. doi:10.1001/jamadermatol.2022.2878

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Trata-se de paciente portador de pênfigo foliáceo. Já fez uso de corticoterapia sistêmica, apresentando eventos adversos, e azatioprina, sem resposta adequada. Neste contexto, pleiteia rituximabe.

O pênfigo é um grupo de doenças caracterizadas por acantólise (perda da adesão entre queratinócitos da pele), resultando em formação de flictenas (bolhas) em pele e mucosas. Pode ser dividido em pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo relacionado a imunoglobulina A e pênfigo paraneoplásico (1).

A frequência de pênfigo varia de acordo com a distribuição geográfica e, em certas regiões do globo, como na América do Sul e no norte da África, a incidência de pênfigo foliáceo é maior do que a de pênfigo vulgar. Em outras regiões, como na Arábia Saudita, a proporção de pacientes com pênfigo vulgar chega a 95% (2)

O pênfigo foliáceo resulta da produção de autoanticorpos IgG contra a desmogleína 1. Suas manifestações clínicas incluem flictenas superficiais e ausência de envolvimento em mucosas. Na histopatologia, observa-se acantólise e espongiólise no estrato granuloso (3).

O tratamento do pênfigo foliáceo se assemelha ao do pênfigo vulgar, condição mais comum, usualmente requerendo menores dosagens de medicação. No pênfigo vulgar, são utilizados glicocorticóides sistêmicos, rituximab, azatioprina e ácido micofenólico (3).