Nota Técnica 276683

Data de conclusão: 28/10/2024 18:32:42

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Capão do Leão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 276683

CID: L10.0 - Pênfigo vulgar

Diagnóstico: Pênfigo vulgar.

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 500mg - 375mg/m² por semana durante 5 semanas.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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 rituximabe para a condição dermatológica. O controle da 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 pênfigo (5).
Um ensaio clínico multicêntrico, open-label, randomizou 90 pacientes para receber prednisona oral ou prednisona em doses baixas em associação a rituximabe (1000mg nos dias 0 e 14, e 500mg após 12 e 18 meses). Tratavam-se de pacientes recém diagnosticados com pênfigo 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 rituximabe em pacientes com pênfigo 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 pênfigo vulgar (7).
Consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia prevê o uso de rituximabe em casos de pênfigo vulgar refratário ou severo. Recomenda-se o uso do protocolo de linfoma (375mg/m², 1x/semana por 4 ou 5 semanas) e de artrite reumatoide (1000mg com um intervalo de 2 semanas, podendo ser repetido após 6 meses) (8, 9).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
RITUXIMABE (RUXIENCE)	10 MG/ML SOL5 DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS x 50 ML		R$ 5.196,10	R$ 25.980,50
RITUXIMABE (RUXIENCE)	10 MG/ML SOL15 DIL INFUS IV CT 1		R$ 1.039,21	R$ 15.588,15

FA VD TRANS x
10 ML

Valor Total R$ 41.568,65

* 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.
Com base na prescrição médica e após consulta da tabela CMED em janeiro de 2024, foi elaborada a tabela acima que estima o custo total do tratamento no primeiro ano de uso. Em prescrição, não foi fornecida a área de superfície corporal; o cálculo de custo foi estimado em uma área corporal aproximada de 1,9m², resultando em uma dose de 720mg de rituximabe por semana.
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 (10).
Não foram encontradas recomendações de incorporação desta tecnologia para esta indicação em outros países com sistema de saúde semelhante 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. Parece haver eficácia do rituximabe em termos de resposta clínica e remissão de doença.
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, entende-se que a remissão prolongada pode possibilitar o desmame completo do corticóide, o que trará benefícios ao paciente.

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

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

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. Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Pardo J, Torrijos A, Roche E, Fortea JM. Tratamiento de pénfigo vulgar grave resistente con rituximab [Treatment of severe refractory pemphigus vulgaris with rituximab]. Actas Dermosifiliogr. 2006 Jan-Feb;97(1):48-51. Spanish. doi: 10.1016/s0001-7310(06)73348-8. PMID: 16540052.

10. 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

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, trata-se de paciente portador de pênfigo vulgar, com diagnóstico há mais de 15 anos. Fez uso de metotrexato, corticoides tópicos e corticoides sistêmicos, sem controle da doença. Neste contexto, pleiteia rituximabe.
O pênfigo representa 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 vulgar resulta da produção de autoanticorpos IgG contra a desmogleína 3 e, em um terço dos pacientes, também contra a desmogleína 1 (2). Suas manifestações clínicas incluem flictenas superficiais e erosões cutâneas. Na histopatologia, observa-se acantólise e espongiólise no estrato granuloso (3).
No tratamento do pênfigo vulgar, usualmente são utilizados glicocorticóides sistêmicos, rituximab, azatioprina e ácido micofenólico (3).