Nota Técnica 348482

Data de conclusão: 15/05/2025 17:58:05

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Rio Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 348482

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: endovenosa

Posologia: Rituximabe 500mg - Infundir 1g endovenosa no dia 1. Após 2 semanas, repetir mais 1g. Após 12 meses, infundir 500mg e repetir após 18 meses.

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.

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 de origem humana/murina que se liga de maneira específica ao antígeno CD20 expresso pelos linfócitos B (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, aberto, randomizou 90 pacientes para receber prednisona oral ou prednisona em doses baixas em associação a rituximabe (1000 mg nos dias 0 e 14, e 500 mg 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 rituximabe) (6).

Foi apresentado os resultados desse mesmo estudo após 7 anos de acompanhamento para avaliar a recidiva da doença, com a participação de 83 pacientes (92%) (7). Os pacientes do grupo rituximabe associado a prednisona apresentaram uma sobrevida livre de doença significativamente maior sem terapia com corticoides quando comparado ao grupo de prednisona isolada (P<0,001). A recidiva dos pacientes em uso de rituximabe foi 2 vezes menor do que no grupo de prednisona isolada (42,2% vs 83,7%, P < 0,001).

Uma revisão sistemática avaliou o uso de rituximabe em pacientes com pênfigo vulgar, incluindo 114 estudos e 1.085 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, inclusive em pacientes refratários a outros tratamentos. 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 (8).

Consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia prevê o uso de rituximabe em casos de pênfigo vulgar refratário ou severo. Recomenda-se o uso das doses utilizadas para tratamento de linfoma (375 mg/m2, 1x/semana por 4 semanas) ou de artrite reumatoide (1000 mg com um intervalo de 2 semanas, podendo ser repetido após 6 meses). Parece não haver diferença na porcentagem de remissão ou intervalo livre de doença entre esses protocolos, e o medicamento é geralmente bem tolerado, e os efeitos adversos graves são raros (9).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total

RITUXIMABE	10 MG/ML SOL6 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 50 ML	R$ 5.429,91	R$ 32.579,46

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 abril de 2025, foi elaborada a tabela acima que estima o custo total do tratamento, segundo receituário médico acostado aos autos.
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 ganho (10).
Não foram encontradas recomendações de incorporação desta tecnologia para esta indicação em outros países com sistema de saúde semelhante ao brasileiro.

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 medicamento já disponível no SUS para outras condições clínicas e encontra-se previsto em diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de pênfigo vulgar e pênfigo bolhoso. A situação clínica é uma doença rara e, portanto, com estudos de baixa qualidade metodológica. As evidências disponíveis demonstram que o rituximabe pode apresentar eficácia em termos de resposta clínica e remissão de doença que acomete a parte autora.
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 corticoide, o que promove benefícios à 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 05 de abril de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-pemphigus-vulgaris-and-pemphigus-foliaceus?search=penfigo%20vulgar&source=search_result&selectedTitle=1%7E40&usage_type=default&display_rank=1.

- 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 08 de abril de 2025]. 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. Tedbirt B, Maho-Vaillant M, Houivet E, et al. Sustained Remission Without Corticosteroids Among Patients With Pemphigus Who Had Rituximab as First-Line Therapy Follow-Up of the Ritux 3 Trial. JAMA Dermatol. 2024;160(3):290-296. doi:10.1001/jamadermatol.2023.5679.

- 8. 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

- 9. 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.

- 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: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme informações registradas em consulta ambulatorial, a parte autora iniciou lesões em agosto/2023 em mucosa oral, disseminando por todo corpo, incluindo o couro cabeludo (Evento 1, PRONT3, Página 22). Durante a internação, em novembro/2023, foi realizada biópsia e imunofluorescência de pele. De acordo com o laudo dos exames mencionados (Evento 1, PRONT3, Página 18-19), o diagnóstico é compatível com pênfigo vulgar (CID10 L10.0). A parte autora fez uso de corticoides tópicos e sistêmicos, metotrexato e azatioprina, apresentando uma resposta parcial ao tratamento. Nesse contexto, pleiteia o uso de rituximabe. Cumpre informar que o processo obteve antecipação de tutela em maio/2024, no entanto, não há informações sobre a efetividade do tratamento nos autos.
O “pênfigo” integra um grupo de distúrbios autoimunes caracterizadas por acantólise (perda da adesão entre queratinócitos) das membranas mucosas ou da pele, resultando em formação de flictenas (bolhas). Pode ser dividido em pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo relacionado a imunoglobulina A e pênfigo paraneoplásico (1). As formas mais comuns são pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo e a frequência varia de acordo com a distribuição geográfica (1,2). 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, 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 alguns pacientes, também contra a desmogleína 1 (2). Suas manifestações clínicas incluem flictenas superficiais e erosões cutâneas. Na histopatologia, observa-se acantólise suprabasal, padrão de lápide dos queratinócitos basais (3).
No tratamento do pênfigo vulgar, usualmente são utilizados glicocorticóides sistêmicos, rituximabe, azatioprina e ácido micofenólico ou micofenolato de mofetila (3).