

Brasília, DF | Maio de 2026

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Rituximabe
para o tratamento de pênfigo vulgar
moderado a grave em adultos

2026 Ministério da Saúde.

2026 Ministério da Saúde

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Kátia Marie Simões e Senna

Márcia Gisele Santos da Costa

Marcelo Goulart Correia

Maria Fernanda Rangel Barquette

Lara Barbosa de Souza Moura Canas Lara

Marisa da Silva Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do Paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia

Revisão - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Denis Satoshi Komoda

Coordenação - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Farinasso

Luciana Costa Xavier

Supervisão - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

TABELA 2 - RESUMO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO RELATÓRIO	20
TABELA 3 - AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA PELO GRADE	26

QUADROS

QUADRO 1 . FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
QUADRO 2 - PREÇO UNITÁRIO DO MEDICAMENTO EM COMPRAS REGISTRADAS NO BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE	15
QUADRO 3 -PREÇO ESTIMADO DA TECNOLOGIA PARA INCORPORAÇÃO PELA TABELA CMED (MENORES VALORES)	15
QUADRO 4 . ACRÔNIMO PICOT PARA PERGUNTA DE PESQUISA ELABORADO PELOS PARECERISTAS	18
QUADRO 5 - ESTRATÉGIA DE BUSCA POR BASE DE DADOS	18
QUADRO 6 - DADOS DE UTILIDADE UTILIZADOS NO MODELO	31
QUADRO 7 - PARÂMETROS UTILIZADOS NO MODELO	32
QUADRO 8 - RESULTADO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	32
QUADRO 9 - ESTRUTURA ANALÍTICA DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	36
QUADRO 10 - ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL.....	37
QUADRO 11 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM PÊNFIGO (NÃO RESTRITA AO PÊNFIGO VULGAR)	42

FIGURAS

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS	19
FIGURA 2 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS DESFECHOS DO ESTUDO RITUX 3.....	25
FIGURA 3 - ESTRUTURA DO MODELO DE MARKOV	29
FIGURA 4 - DIAGRAMA DE TORNADO.....	33
FIGURA 5 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA	34
FIGURA 6 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO BENEFÍCIO MONETÁRIO LÍQUIDO	35
FIGURA 7 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO RITUXIMABE PARA PÊNFIGO VULGAR	38
FIGURA 8 - CENÁRIO ALTERNATIVO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	38

SUMÁRIO

MARCO LEGAL	3
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	4
1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO	10
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
6. DEMANDA	17
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	29
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	40
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	41
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
12. DISCUSSÃO INICIAL.....	44
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE	45
14. DISCUSSÃO INICIAL.....	47
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	48
REFERÊNCIAS.....	49

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório apresenta a análise das evidências científicas referentes à eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento biológico rituximabe, um antineoplásico e antirreumático indicado para o tratamento de pacientes com pênfigo vulgar moderado a grave.

A elaboração deste relatório é resultado da parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Instituto Nacional de Cardiologia, e teve como objetivo avaliar a incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rituximabe

Indicação: Tratamento de pacientes com pênfigo vulgar moderado a grave.

Demandante: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde

Introdução: O pênfigo engloba um grupo de doenças bolhosas autoimunes, recidivante. O pênfigo vulgar é uma das formas que afeta predominantemente a pele e as mucosas, caracterizando-se pela formação de bolhas flácidas. Essas bolhas acabam se rompendo após algum tempo e deixam feridas na pele e nas mucosas. Acomete adultos de meia-idade, com diagnóstico por biópsia e tratamento baseado no uso de corticoides e imunossupressores. A doença é crônica e o tratamento visa induzir remissão, possibilitando a redução ou suspensão dos medicamentos ao longo do tempo.

Pergunta: O rituximabe é eficaz e seguro para tratar pacientes adultos com pênfigo vulgar moderado à grave?

Evidências clínicas: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com buscas nas bases Medline, Emabse e Cochrane Library. O processo de seleção dos estudos resultou em dois artigos: um ensaio clínico randomizado e um estudo de acompanhamento de sete anos deste mesmo ensaio clínico. O estudo comparou os tratamentos de pênfigo com prednisona sem adjuvantes (n = 44) e rituximabe + prednisona (n = 46). Os principais resultados foram Remissão completa sem terapia no mês 24, 34 de 38 pacientes (89%) no grupo rituximabe+ prednisona; 24 de 36 pacientes (28%) no grupo prednisona. NNT 1,62 pacientes (IC 95% 1,26-2,27). RR 3,22 (IC 95% 1,88-5,52; p<0,0001). Sobrevida livre de doença Rituximabe + prednisona = 75,4% (IC 95% 59,9-85,5; p=0,0191). Prednisona = 36,7% (IC 95% 14,5-59,5). No acompanhamento de sete anos sem tratamento ativo, verificou-se uma sobrevida livre de doença 72,1%, no grupo rituximabe + prednisona e 35,3%, no grupo prednisona. A certeza da evidência foi avaliada como moderada pelo Grade.

Avaliação econômica: A tecnologia em saúde avaliada resultou em uma economia de custos, classificada como dominante com um benefício monetário líquido de R\$ 12.206,47 a cada paciente tratado.

Análise de impacto orçamentário: O resultado da análise de impacto orçamentário (AIO) para o cenário principal: substituindo o tratamento com prednisona e adjuvantes pelo rituximabe + prednisona, conforme taxa de incorporação proposta para o primeiro ano da análise foi estimado em R\$ 1.349.128,71 e 13.048.338,01 em cinco anos. O impacto orçamentário incremental do cenário alternativo foi de R\$ 266.010,15 no primeiro ano e de R\$ 2.572.764,47 em cinco anos.

Experiências internacionais: recomendações heterogêneas para o uso de rituximabe no pênfigo vulgar. Enquanto HAS (França) e AWTTTC (País de Gales) recomendam seu uso em casos moderados a graves — primeira linha na França, o IETSI (Peru) restringe a indicação a pacientes refratários ao tratamento convencional, com uso condicionado a um ano. No Canadá (Ontário), o acesso ocorre de forma excepcional, sem recomendação formal de ATS.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias potenciais para tratamento de pacientes com pênfigo São elas: tirabrutinibe (inibidor BTK) e B-007 (inibidor de antígeno CD20 de linfócitos B). As tecnologias estão em fase 3 e 2/3 de pesquisa clínica para a indicação, respectivamente.

Considerações finais: As evidências sustentam que o regime de rituximabe + prednisona proporciona remissão completa e sustentada por longos períodos, com certeza moderada, reduzindo a necessidade de uso crônico de corticoides. Os dados econômicos mostraram uma RCEI dominante e um impacto orçamentário incremental de R\$ 13 milhões em cinco anos.

Perspectiva do paciente: Foi realizada a Chamada Pública nº 37/2026, entre 14 e 23 de abril de 2026, com 148 inscritos, sendo os representantes definidos por sorteio em plataforma digital. Durante a participação, Mariana, 45 anos, relatou sua experiência com o pênfigo vulgar (PV), diagnosticado em outubro de 2023 após rápida evolução da doença, com lesões em mucosas e pele, dor intensa, dificuldade para alimentação, perda de peso, fadiga e importante impacto na qualidade de vida, além de sentimentos de isolamento diante de uma doença rara e pouco conhecida. Segundo a participante, o tratamento com rituximabe proporcionou

melhora importante das lesões e controle da doença, com poucos eventos adversos. Em contrapartida, o uso prolongado de corticosteroides, na ausência de acesso ao medicamento, esteve associado a eventos adversos relevantes, como ganho de peso, alterações ósseas e renais, doenças articulares e lipedema. Ao final, destacou que o acesso ao rituximabe foi fundamental para sua recuperação e defendeu a ampliação do acesso ao tratamento para outros pacientes com PV.

Discussão durante a deliberação inicial: Durante a deliberação questionou-se a qualidade da evidência disponível, no entanto reconhece-se que se trata de uma demanda não atendida de doença autoimune rara, o que dificulta a condução copiosa de estudos robustos. Além disso foi considerado a avaliação econômica favorável bem como o impacto orçamentário favorável para o contexto, sem que se contestasse o modelo apresentado. Do ponto de vista da gestão, ressaltou-se, mediante a incorporação, a necessidade de desenvolvimento de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, dada a inexistência de uma diretriz para a patologia. Por fim, estimulou-se que na consulta pública, a sociedade civil, especialistas e pacientes tragam mais informações para validar a percepção de melhora clínica que possam auxiliar no mapeamento rigoroso da jornada do paciente.

Recomendação preliminar: Aos 7 (sete) dias do mês de maio de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 151ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram por unanimidade pela recomendação preliminar favorável para a incorporação do rituximabe para o tratamento de pacientes com pênfigo vulgar (PV). Para essa recomendação preliminar reconheceu-se a necessidade não atendida dos pacientes com pênfigo vulgar.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O pênfigo constitui um grupo de dermatoses bolhosas autoimunes e raras, mediadas por autoanticorpos IgG, processo que resulta em perda da coesão intercelular (acantólise) intraepidérmica, que resulta na formação de bolhas flácidas e erosões em pele e mucosas. Estão divididas em cinco subtipos clínicos (vulgar, foliáceo, paraneoplásico, herpetiforme e pênfigo por IgA), que diferem quanto à profundidade das lesões, distribuição anatômica e perfil imunológico. (1)(2)

Dentre estes, o pênfigo vulgar é a forma mais comum e geralmente mais grave, frequentemente associado ao acometimento mucoso, enquanto o pênfigo foliáceo apresenta lesões mais superficiais e predominantemente cutâneas.(1) Trata-se de uma condição rara, multifatorial e clinicamente relevante, especialmente pelo curso crônico, a necessidade de tratamento prolongado e risco de complicações associados à própria doença e à imunossupressão.(3)

Esta é uma condição de saúde que já teve um prognóstico reservado, com mortalidade em torno de 50% decorrência de complicações secundárias, como infecções e desnutrição. A partir do uso de corticosteroides sistêmicos, seguido do uso de imunossupressores adjuvantes, obteve redução significativa dessa letalidade (em torno de 10%). (1) (4)

Entretanto, o pênfigo vulgar permanece associado a morbidade relevante, em grande parte relacionada às complicações do tratamento imunossupressor prolongado, especialmente infecções, que continuam entre as principais causas de mortalidade nesses pacientes. (5)

O pênfigo vulgar acomete predominantemente adultos de meia-idade, com maior frequência entre mulheres entre a quarta e sexta década de vida, sendo raro na infância. Revisões recentes também apontam variações na distribuição por sexo e entre populações, reforçando a heterogeneidade epidemiológica da doença. (6) (7)

A incidência global da doença é de aproximadamente 2,8 casos por milhão de pessoas-ano, com heterogeneidade significativa entre regiões, sugerindo possível influência de fatores genéticos e ambientais. (8) De acordo com a região geográfica, a incidência pode variar entre 0,5 e 16,1 casos por milhão de habitantes. (9)

No Brasil apresenta características particulares, sobretudo devido à presença do pênfigo foliáceo endêmico, conhecido como fogo selvagem. O país concentra o maior número de casos dessa forma clínica no mundo, com distribuição geográfica heterogênea e ocorrência em focos endêmicos, principalmente nas regiões Centro-Oeste e Sudeste. (10) Estudos conduzidos no Brasil demonstram associação entre a doença e

fatores ambientais, como exposição a áreas rurais e insetos hematófagos, além de predisposição genética, especialmente relacionada a alelos do sistema HLA.(11)

Entretanto, investigações mais recentes indicam mudanças no perfil epidemiológico da doença no país, com redução da incidência de pênfigo foliáceo em algumas regiões e aumento relativo de casos de pênfigo vulgar, sugerindo transição epidemiológica possivelmente relacionada a mudanças ambientais e socioeconômicas.(12)

4.2. Diagnóstico e manifestações clínicas

O acometimento da cavidade oral é mais frequente (70%), constituindo o sítio primário de envolvimento do pênfigo vulgar em grande parte dos casos. (13) Quando afeta lábios, palato, bochechas e gengivas a doença não é reconhecida por um prolongado período, sendo consideradas outras hipóteses diagnósticas, como estomatite herpética, aftas recorrentes ou mesmo candidíase oral, o que leva a tentativas terapêuticas frustradas ao longo do tempo. Sintomas que podem acompanhar incluem a sialorreia, saliva sanguinolenta e halitose. Rouquidão aguda é o principal sintoma quando as lesões afetam a laringe e faringe. (14,15)

O acometimento cutâneo geralmente ocorre após o envolvimento mucoso. A maioria dos pacientes desenvolve bolhas flácidas no tronco, preferencialmente em áreas seborreicas da pele como áreas flexurais, face, couro cabeludo e extremidades, que evoluem para erosões com crostas de cicatrização lenta, com tendência à progressão. A mucosa genital responde por aproximadamente 20% e raramente afeta as conjuntivas ou esôfago. (14)(16)

Já o acometimento da região periungueal pode resultar em perioníquia crônica e, mais raramente, em alterações ungueais diversas, incluindo onicomadese, onicosquizia e onicólise. Também foi descrita, ocasionalmente, a localização predominante de lesões cutâneas sobre cicatrizes ou áreas previamente submetidas à radioterapia. (16)

Como o pênfigo apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas. A base do diagnóstico consiste em histopatologia, imunofluorescência direta (IFD) e imunofluorescência indireta (IFI), complementadas pela detecção sorológica de anticorpos IgG contra antígenos específicos por ELISA e imunoblot.(14)

A doença afeta profundamente a qualidade de vida devido ao desconforto físico e ao estigma social. No entanto, o Brasil ainda não possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para esta condição clínica.

4.3. Tratamento

Os corticosteroides constituem os fármacos mais amplamente utilizados no tratamento do pênfigo e são recomendados como terapia de primeira linha para pacientes com formas leves a moderadas e moderadas a graves da doença, de acordo com a maioria das diretrizes clínicas, o objetivo inicial da terapêutica é o controle da atividade da doença. Prednisona e prednisolona são, em geral, administradas por via oral, enquanto a metilprednisolona (MP) e a dexametasona (DXM) são empregadas predominantemente em esquemas de pulsoterapia. (17)

Frequentemente há associação com azatioprina oral ou com um composto de micofenolato (micofenolato de mofetila ou micofenolato de sódio). A redução gradual do corticosteroide geralmente é iniciada ao final da fase de consolidação, quando o paciente permanece sem novas bolhas por 2 semanas e aproximadamente 80% das lesões previamente estabelecidas apresentam cicatrização. (18)

Durante a fase subsequente de manutenção, os objetivos são alcançar remissão completa, prevenir recaídas durante a redução da prednisolona e minimizar ao máximo os potenciais efeitos adversos. No entanto, recaídas ocorrem em até 50% dos pacientes, eventos adversos graves relacionados aos imunossuppressores em até 65%, e apenas cerca de metade dos pacientes consegue suspender completamente o corticosteroide após 3 anos de tratamento. (18)

Algumas recomendações mais recentes ampliaram o papel do rituximabe no tratamento do pênfigo, enquanto a azatioprina (AZA) e o micofenolato de mofetila (MMF) figuraram como os agentes poupadores de corticosteroides mais frequentemente indicados. (17,19)

Conforme recomendações nas diretrizes do *European Dermatology Forum* (EDF) e da *British Association of Dermatologists* (BAD), o tratamento para o pênfigo vulgar pode ser estruturado da seguinte forma (19):

1. Tratamento de Primeira Linha (Indução)

O pilar fundamental para o controle inicial da doença são os corticosteroides sistêmicos.

Medicamento: Prednisona (ou prednisolona) oral. Nas seguintes doses iniciais:

- EDF: Recomenda 0,5 a 1,5 mg/kg/dia².
- BAD: Recomenda 1,0 mg/kg/dia³.

Se o controle da doença não for alcançado em 1–2 semanas, a dose pode ser aumentada para até 2 mg/kg/dia³.

A diretriz britânica (BAD) defende o uso precoce de rituximabe, azatioprina ou micofenolato de mofetila como adjuvantes de primeira linha. O rituximabe, especificamente, ganhou destaque como primeira linha após estudos demonstrarem sua eficácia em combinação com ciclos curtos de prednisona.

2. Fase de Consolidação e Desmame

Uma vez que o controle da doença é atingido (cicatrização das lesões e ausência de novas vesículas), inicia-se a redução gradual da dose de corticosteroides. Recomenda-se uma redução escalonada de 25% da dose a cada duas semanas. Para o manejo de recidivas durante o desmame, se surgirem mais de 3 lesões, deve-se retornar à última dose eficaz.

3. Adjuvantes e Segunda Linha

Os adjuvantes são utilizados para permitir a redução da dose acumulada de corticosteroides e minimizar efeitos adversos a longo prazo. Segundo a EDF recomenda-se uma combinação de prednisona (ou prednisolona) com azatioprina ou micofenolato de mofetila. No caso da azatioprina é necessário testar a atividade da enzima TPMT antes de iniciar, para evitar toxicidade hematológica. Para a BAD se um adjuvante de primeira linha falhar, recomenda-se trocar por outro agente de primeira linha alternativo.

4. Terceira Linha e Casos Refratários

Indicado para pacientes que permanecem dependentes de doses de prednisona superiores a 10 mg/dia ou que não respondem aos tratamentos anteriores. Opções Terapêuticas:

- Rituximabe: Indicado pela EDF para casos dependentes de corticoide.
- Imunoglobulina Intravenosa (IVIg): Recomendada para casos recalcitrantes ou quando há contraindicação a outros imunossupressores.
- Imunoadsorção: Procedimento extracorpóreo para remoção rápida de autoanticorpos (considerado superior à plasmafereze).
- Ciclofosfamida: Geralmente restrita a casos não responsivos devido ao seu perfil de efeitos adversos graves.
- Dapsona ou Metotrexato: Podem ser considerados como opções poupadoras de corticoide de segunda linha pela EDF, embora com evidências limitadas.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Rituximabe é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao antígeno CD20, amplamente utilizado no tratamento de doenças autoimunes como o pênfigo vulgar, atuando através da depleção (destruição) seletiva dos linfócitos B, mas não em células-tronco ou plasmócitos (produtores de anticorpos de longa duração).

A ligação leva à destruição dos linfócitos B por citotoxicidade celular dependente de anticorpos e citotoxicidade dependente de complemento. Ao eliminar as células B, o rituximabe bloqueia a produção de

novos autoanticorpos antidesmogleína 1 e 3, responsáveis por atacar as junções intercelulares da pele e mucosas, causando as bolhas.

Ao diminuir a imunidade humoral (componente da resposta imune adaptativa mediado pela produção de anticorpos [imunoglobulinas] pelos linfócitos B [plasmócitos]), o medicamento interrompe a cascata inflamatória, induzindo a remissão clínica e permitindo a reepitelização das lesões. A ação do rituximabe permite um controle eficaz da doença, frequentemente possibilitando a redução ou interrupção do uso de corticosteroides sistêmicos. No Quadro 1 são apresentados os dados da descrição técnica da tecnologia em saúde.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Tecnologia	Rituximabe
Nome comercial	MabThera®, Ruxience®, Truxima®, Riximyo®, Vivaxxia® Tuxyn® e Bio-Manguinhos Rituximabe®
Apresentação	Frasco ampola de 10 ml contendo 100 mg de rituximabe Frasco ampola de 50 ml contendo 500 mg de rituximabe
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.; Pfizer Brasil LTDA; Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil LTDA; Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA; Libbs Farmacêutica LTDA; Bionovis S.A. - Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica; Fundação Oswaldo Cruz.
Fabricante	Listados acima
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes com pênfigo vulgar moderado a grave.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com pênfigo vulgar moderado a grave.
Posologia e Forma de Administração	1ª dose - 1000 mg IV 2ª dose (2 semanas após a primeira) - 1.000 mg em combinação com um ciclo de redução gradual de glicocorticoides. Manutenção: 500 mg IV nos meses 12 e 18, e depois a cada 6 meses, se necessário. Recidiva: 1.000 mg IV combinado com o aumento da dose de glicocorticoide Obs.: infusões subsequentes não podem ser administradas antes de 16 semanas após a infusão anterior.
Patentes	O medicamento original (MabThera®) perdeu a exclusividade, possibilitando a entrada de biossimilares, o que ampliou o acesso a tratamentos de alto custo.

Fonte: Bula¹

Detalhes relacionados à patente encontram-se no Apêndice I.

Reações adversas: Com base na bula do MabThera® (rituximabe), o perfil de segurança para pênfigo vulgar foi, no geral, consistente com o já estabelecido para outras indicações autoimunes.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). MabThera. Brasília, DF, 2026.

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MABTHERA>. Acesso em: 23 de março de 2026¹

Reações Muito Comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes): infecção do trato respiratório superior, conjuntivite, nasofaringite, candidíase oral e infecção do trato urinário; transtorno depressivo persistente; cefaleia; alopecia (queda de cabelo); e reações relacionadas à infusão.

Reações Comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes): infecções pelo herpes-vírus, herpes-zoster e herpes oral; fadiga, astenia (fraqueza) e pirexia (febre); dor musculoesquelética, artralgia (dor nas articulações) e dor nas costas; papiloma cutâneo, depressão maior, irritabilidade, tontura, taquicardia, dor abdominal superior, prurido (coceira), urticária e distúrbios de pele.

Com relação às reações relacionadas à infusão os sintomas mais comuns incluíram cefaleias, calafrios, hipertensão, náusea, dor, dispneia, eritema, hipotensão e erupção cutânea.

Experiência Pós-comercialização: foram relatados casos de infecção viral séria e meningoencefalite enteroviral em pacientes com pênfigo vulgar tratados com rituximabe fora do ambiente de estudos clínico.

5.1. Preço proposto para incorporação

Uma pesquisa de preço, apresentada no quadro 2, foi realizada em 24 de março de 2026 no sítio eletrônico Banco de Preços em Saúde (BPS), do Ministério da Saúde (20).

Quadro 2 - Preço unitário do medicamento em compras registradas no Banco de Preços em Saúde

Descrição produto	Preço mínimo em R\$	Preço máximo em R\$	Média de preço em R\$	Mediana de preço em R\$
Rituximabe 1400 mg – frasco 11,7 ml*	7.719,15	7.719,15	7.719,15	7.719,15
Rituximabe 10 mg/ ml – frasco 10 ml**	158,74	195,50	181,97	194,60
Rituximabe 10 mg/ ml – frasco de 50 ml**	450,00	749,70	608,88	635,00

*Medicamento de referência (uso restrito hospitalar) uma única compra. **Compras realizadas em 2025 e 2026.

No quadro 3, estão apresentados os preços da tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED².

Quadro 3 -Preço estimado da tecnologia para incorporação pela tabela CMED (menores valores)

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de Preços de Medicamentos. Brasília: Anvisa, 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmед/precos> ²

Medicamento	Apresentação	PMVG 0% ¹	PMVG 18% ²	Preço proposto para incorporação
Rituximabe	10 MG/ML – Frasco-Ampola 10 ML	R\$ 924,79	R\$ 1.127,79	Não informado
Rituximabe	10 MG/ML – Frasco-Ampola 50 ML	R\$ 4.624,01	R\$ 5.639,03	Não informado

Legenda: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço máximo de venda ao governo. 1Alíquota do ICMS: 0%. 2Alíquota do ICMS: 18%. Consulta realizada em 24 de março de 2026 no documento publicado em novembro de 2025 (21). Os valores correspondem aos menores preços registrados.

Preços para demandas de 2026

Conforme recomendação da equipe da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS/DGITS/SCTIE/MS) a orientação geral para a obtenção dos preços foi extraída da NOTA TÉCNICA Nº 11/2026-CGAFAE/DAF/SCTIE/MS, processo de avaliação do medicamento rituximabe para o tratamento de pacientes com fibrose retroperitoneal.

A nota informa que agora o rituximabe integra a Componente da Assistência Farmacêutica em Oncologia (AF-ONCO) e o Componente Especializado. Além disso, existe percentual de compras destinadas ao Departamento de Gestão das Demandas em Judicialização na Saúde (DJUD), conforme sentenças judiciais de força executória.

Segundo a nota, para a apresentação da solução injetável 500 mg/mL, a forma de aquisição do referido medicamento é 50% por Acordo de Cooperação Técnica (ACT), com base na Parceria para Desenvolvimento Produtivo (PDP) com Biomanguinhos, e 50% por Pregão Eletrônico - Sistema de Registro de Preços (PE/SRP).

Sendo assim, propõe-se que o preço a ser usado nas análises seja o resultado da seguinte equação:

$$\text{Preço final} = (\text{preço PDP} \times 50\%) + (\text{preço pregão eletrônico} \times 50\%)$$

Fontes dos preços usadas para o cálculo:

Preço pregão eletrônico = R\$ 666,68 (fonte: NOTA TÉCNICA Nº 11/2026)

Preço pregão eletrônico = R\$ 170,29 (Fontes: NOTA TÉCNICA Nº 11/2026 e banco de preços em saúde, menor preço, busca em maio de 2025)

Obs: Não pode haver aproveitamento de frascos.

Dessa forma, para a apresentação em solução injetável 500 mg/mL:

$$\text{Preço final} = (\text{R\$ } 1.417,50 \times 50\%) + (\text{R\$ } 666,68 \times 50\%) = \text{R\$ } 1.042,09$$

Para a apresentação de solução injetável de 100mg/ml:

$$\text{Preço final} = \text{R\$ } 170,29$$

6. DEMANDA

Em atenção a uma requisição judicial da 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF, Processo n. 0715491-43.2024.8.07.0018, NUP/MS Nº 25000.043815/2025-71, o Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS) solicitou a elaboração de relatório técnico para avaliar o tratamento com rituximabe de adultos com pênfigo vulgar moderado a grave, visando avaliar sua incorporação ao SUS.

6.1. Nota técnica nº 155/2025-CGRAR/DAET/SAES/MS

Com relação a avaliação do rituximabe pela CONITEC, destaca-se que a tecnologia em questão encontra-se aprovada para tratamento de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), Linfoma Folicular previamente tratados, primeira linha de leucemia linfocítica, linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD 20 positivo, artrite reumatoide e como terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para os casos de recidiva de vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos.(22)

Adicionalmente, informa-se que não consta avaliação desta tecnologia para PV no Painel de Tecnologias Demandadas, disponibilizado pela CONITEC. (22) Ademais, informa-se que a PV não dispõe de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas ou Diretrizes indicadas por este Ministério da Saúde.

Considerando as informações citadas acima, a Coordenação Geral de Doenças Raras (CGRAR) solicita a priorização avaliação da tecnologia rituximabe para tratamento de PV, atentando à solicitação contida no Despacho COEX/SAES (0047446297). Compreende-se que a avaliação de tecnologias requisitadas judicialmente, enquanto ato administrativo, deve ser priorizada nos processos de análise para indicação de incorporação, dispensando a revisão de atos comissivos ou omissivos. Ademais, nos casos em que a Conitec já deliberou pela não incorporação do medicamento, tal decisão deverá ser considerada pelo Judiciário, o que poderá reduzir o volume de demandas judiciais sobre esses produtos.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança, e estimar o custo-efetividade e análise de impacto orçamentário do rituximabe para o tratamento de pacientes adultos com pênfigo vulgar moderado a grave.

7.1. Evidência clínica

7.1.1. Pergunta de pesquisa

A seguinte pergunta de pesquisa foi realizada pelos pareceristas para a busca e a seleção de evidências: O rituximabe é eficaz e seguro para tratar pacientes adultos com pênfigo vulgar moderado à grave quando comparado ao uso isolado de corticosteroides.

A pergunta foi apresentada com base no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) no Quadro 4.

Quadro 4. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa elaborado pelos pareceristas

População	Pacientes adultos com pênfigo vulgar moderado a grave
Intervenção	Rituximabe associado a corticosteróides orais
Comparador	Tratamento de 1ª linha: corticosteróides orais associados ou não a adjuvantes
Desfechos	Eficácia – taxa de remissão sustentada, redução da dose de corticosteróides orais. Segurança – eventos adversos e mortalidade.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem metanálises e ensaios clínicos randomizados de fase III.

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados *Medline*, *Embase* e *Cochrane Library* em fevereiro de 2025, estando a estratégia de busca disponível no quadro 5.

Quadro 5 - Estratégia de busca por base de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
Embase	('pemphigus'/exp OR 'pemphigus') AND 'rituximab'/exp AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled')
Medline	("pemphigus"[MeSH Terms] AND "rituximab"[MeSH Terms]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])
Cochrane Library	"Pemphigus " in Title Abstract Keyword AND "rituximab" in Title Abstract Keyword AND "randomized controlled trial" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

O fluxograma de seleção dos estudos é apresentado na figura 1.

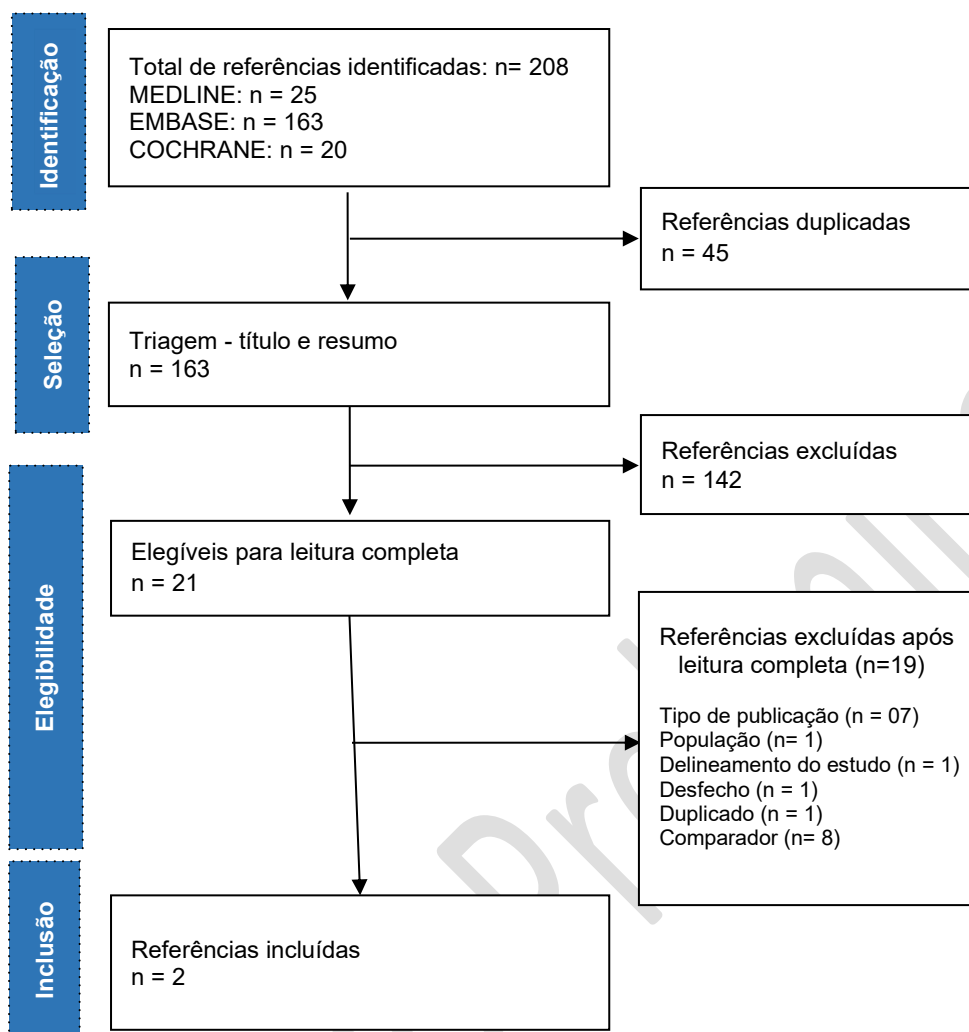


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos

Um total de 208 referências foram obtidas com a busca e, com auxílio do software *Rayyan*³, foi realizada a exclusão das duplicatas e o processo de seleção.

A seleção foi realizada de forma pareada e independente, inicialmente por título e resumo e, posteriormente, por leitura do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis. A seleção final dos estudos se baseou nos critérios de inclusão definidos no Quadro 4. Ao final foram incluídos dois estudos, sendo um ensaio clínico randomizado (ECR) e um estudo de extensão do ECR.

Um resumo dos artigos selecionados é apresentado na tabela 2.

³ Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210.

Tabela 1- Resumo dos estudos incluídos no relatório

Autor, ano	País e período do estudo	Tipo de estudo	População	Faixa etária	Intervenção	Comparador	Resultados	Perdas de seguimento
Joly et al, 2017 (23)	França	Ensaio clínico randomizado, aberto. (RITUX 3)	Pacientes com pênfigo recém-diagnosticado (PV ou PF), 18–80 anos, nunca tratados previamente (não em recidiva), recrutados em 25 serviços de dermatologia na França; maioria com pênfigo vulgar (n = 74 - 82%). Total de 90 pacientes.	Média de 53 anos em ambos os grupos (53,5 ± 16,2 no grupo rituximabe + prednisona; 53,1 ± 13,8 no grupo prednisona isolada).	Rituximabe 1000 mg (D0, D14) + 500 mg (M12, M18) + prednisona 0,5–1 mg/kg/dia, desmame em 3–6 meses conforme gravidade. N=38 pacientes	Prednisona 10–15 mg/kg/dia mantida 1 mês e, após controle da doença, desmame gradual visando suspensão em 12 meses (moderada) ou 18 meses (grave); sem rituximabe ou outro imunossupressor ativo. N= 36 pacientes	Remissão completa sem terapia no mês 24, 34 de 38 pacientes (89%) no grupo rituximabe+ prednisona; 24 de 36 pacientes (28%) no grupo prednisona. NNT 1,62 pacientes (IC 95% 1,26-2,27). RR 3,22 (IC 95% 1,88-5,52; p<0,0001). Sobrevida livre de doença Rituximabe + prednisona = 75,4% (IC 95% 59,9-85,5; p=0,0191). Prednisona = 36,7% (IC 95% 14,5-59,5)	14 perdas durante o estudo: 2 no grupo rituximabe + prednisona (1 gravidez, 1 falha terapêutica) e 12 no grupo prednisona isolada (4 por falha terapêutica, 8 por eventos adversos graves). Não houve óbitos.
Tedbird et al, 2024 (24)	França	Acompanhamento de sete anos do estudo RITUX 3	Pacientes com pênfigo oriundos do estudo RITUX 3.	Média de 61 anos em ambos os grupos (61,5 ± 15,1 no grupo rituximabe + prednisona; 60,9 ± 12,8 no grupo prednisona isolada).	Realizada no RITUX 3. N=44 pacientes	Realizada no RITUX 3 N= 39 pacientes	sobrevida livre de doença sem o uso de corticosteroides após tratamento, foram de 76,7% aos 5 anos e 72,1% aos 7 anos, no grupo. rituximabe + prednisona e 35,3% aos 5 anos e 35,3% aos 7 anos, no grupo prednisona.	Sete pacientes (7,8%) não compareceram à consulta final de acompanhamento em 7 anos.

Legenda: D0 = dia zero. D14 = dia 14. IC = intervalo de confiança. Kg = quilograma. M12 = mês 12. M18 = mês 18. mg = miligrama. N = nº de pacientes. NNT = número necessário para tratar. PV = pênfigo vulgar. PF = pênfigo foliáceo. RR= risco relativo.

7.1.2. Descrição dos estudos selecionados

7.1.2.1. Joly *et al.*, 2017 (23)

O estudo foi um ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, de grupos paralelos, aberto e randomizado (RITUX 3). Realizado em 25 departamentos de dermatologia na França, o objetivo foi comparar o uso de rituximabe combinado com um regime de prednisona de curto prazo versus o uso isolado de prednisona como tratamento de primeira linha para o pênfigo. A população total do estudo consistiu em 90 pacientes, entre 18 e 90 anos, classificados como moderados ou graves, dos quais 74 (82%) apresentavam pênfigo vulgar (os demais tinham pênfigo foliáceo); recém diagnosticados, tratados pela primeira vez e que não estavam em fase de recaída. O acompanhamento foi inicialmente planejado para 2 anos, mas para avaliar a taxa de recidiva após a última infusão de rituximabe no 18º mês, o acompanhamento foi estendido para 3 anos (essa alteração no protocolo foi feita em 17 de abril de 2014).

No subgrupo de pênfigo vulgar, 38 pacientes foram designados para o grupo rituximabe+ prednisona e 36 para o grupo prednisona isolada. No desfecho primário aos 24 meses, os resultados para os pacientes no grupo rituximabe + prednisona foram:

- **Sobrevida livre de doença:** a proporção de participantes que alcançaram este desfecho em 2 anos foi de 36,7% (IC 95% 14,5–59,5) com prednisona versus 75,4% (59,9–85,5; $p=0,0191$ com rituximabe + prednisolona);
- **Remissão completa após a suspensão da terapia (*complete remission off-therapy*):** definida como a ausência de lesões novas ou estabelecidas enquanto o paciente está sem o uso de corticosteroides por, pelo menos, 2 meses. 89% (34 de 38 pacientes) no grupo rituximabe atingiram a remissão completa sem medicamento, comparado a apenas 28% (10 de 36 pacientes) no grupo de prednisona isolada. Diferença Absoluta = 61,7 pontos percentuais (IC 95% 44,1–79,3; $p < 0,0001$).
 - Número Necessário para Tratar (NNT): 1,62 pacientes para obter um sucesso adicional com a terapia combinada (rituximabe+prednisona).
 - Risco Relativo (RR): 3,22 (IC 95% 1,88–5,52; $p < 0,0001$) a favor do grupo rituximabe.

Perdas de seguimento ao longo do estudo foram de 14 pacientes (16%): grupo prednisona Isolada: Houve 12 perdas, sendo 4 por falha no tratamento e 8 devido a efeitos adversos (incluindo miopatia grave, osteonecrose, psicose e insuficiência cardíaca); e no grupo rituximabe + prednisona: Houve 2 perdas, uma por gravidez e outra por falha no tratamento.

Não foram registradas mortes durante o estudo. No entanto, houve uma diferença marcante na segurança entre os grupos:

- **Eventos Graves (Grau 3–4):** Foram relatados 53 eventos em 29 pacientes no grupo prednisona isolada (média de 1,20 por paciente), contra 27 eventos em 16 pacientes no grupo rituximabe (média de 0,59; $p = 0,0021$). A maior incidência de eventos graves no grupo de prednisona isolada foi atribuída à dose cumulativa de corticoides significativamente maior necessária nesse regime.

Tipos Comuns de Eventos: Em ambos os grupos (prednisona $n = 53$; rituximabe+ prednisona $n = 27$), os problemas mais frequentes foram diabetes e distúrbios endócrinos (21% [prednisona $n = 11$] vs 22% [rituximabe+prednisona $n = 6$]), miopatia (19% [prednisona $n = 10$] vs 11% [rituximabe+prednisona $n = 3$]) e distúrbios ósseos (9% [prednisona $n = 5$] vs 19% [rituximabe+prednisona $n = 5$]). Os eventos adversos são detalhados no quadro disponível no Apêndice II.

Dentre as principais vantagens destaca-se a redução no uso de corticoides. O grupo rituximabe utilizou cerca de um terço da dose cumulativa de prednisona em comparação ao grupo de monoterapia (6.143 mg vs 17.973 mg), o que contribuiu para o menor número de distúrbios ósseos.

As principais limitações do estudo foram:

- **Ausência de mascaramento (estudo aberto):** O estudo não foi cego porque os regimes de redução de dose de prednisona eram muito diferentes entre os dois grupos. Um cegamento exigiria que o grupo de prednisona isolada seguisse o mesmo desmame rápido do grupo rituximabe, o que os autores consideraram antiético e impraticável, pois resultaria em um número artificialmente alto de recaídas no grupo de controle.
- **Viés potencial nas perdas de pacientes:** A falta de cegamento pode ter influenciado os investigadores na decisão de retirar mais pacientes do grupo de prednisona isolada (12 retiradas) em comparação ao grupo de rituximabe (2 retiradas). No grupo da prednisona, oito pacientes retirados foram posteriormente tratados com rituximabe para permitir a redução rápida dos corticoides.
- **Diferença inicial na gravidade da doença:** Na linha de base, a pontuação *Pemphigus Disease Area Index* (PDAI - um dos sistemas de escore utilizados) era ligeiramente superior no grupo de prednisona isolada. No entanto, os autores argumentam que essa diferença de 5% na escala dificilmente explica o forte efeito terapêutico observado, especialmente porque os resultados permaneceram consistentes após o ajuste estatístico para esse escore.
- **Período da avaliação final:** Embora o desfecho primário tenha sido avaliado aos 24 meses, pode-se argumentar que essa data estava muito próxima da última infusão de manutenção (realizada no mês 18). Para mitigar isso, os autores estenderam o acompanhamento até o mês 36 para observar a durabilidade da remissão.

- **Protocolo de manutenção arbitrário:** A dose de manutenção de 500 mg de rituximabe e os intervalos entre as infusões foram baseados em critérios um tanto arbitrários, embora semelhantes aos usados em outras vasculites autoimunes.
- **Incerteza no pênfigo moderado:** Devido ao pequeno número de pacientes com a forma moderada da doença incluídos no estudo (rituximabe + prednisona n = 6 [13%]; prednisona n = 5 [11%]), a eficácia do tratamento de primeira linha com rituximabe especificamente para esse subgrupo permanece incerta.

Os autores concluíram que o uso de rituximabe como primeira linha de tratamento combinado com prednisona em curto prazo em pacientes com pênfigo moderado a grave é mais eficaz e seguro do que um regime de prednisona isoladamente. Permite uma redução rápida das doses de corticosteroides e causa menos eventos adversos relacionados ao tratamento.

7.1.2.2. Tedbirt *et al.*, 2024 (*follow-up* do RITUX 3) (24)

Este estudo apresenta os resultados de um acompanhamento de longo prazo (mediana de 7 anos) dos pacientes originalmente incluídos no ensaio clínico RITUX 3 que incluiu pacientes com pênfigo de 25 departamentos de dermatologia na França, entre 1º de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2015. O objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança sustentada do rituximabe quando utilizado como tratamento de primeira linha para o pênfigo.

Os principais pontos do estudo foram:

Eficácia de Longo Prazo

- **Sobrevida Livre de Doença:** É o intervalo de tempo calculado a partir da data em que o controle da doença foi obtido no estudo original até a data da primeira recaída, do óbito ou da última avaliação disponível para pacientes que não recaíram. No grupo que recebeu rituximabe como primeira linha, as taxas de sobrevivência livre de doença sem o uso de corticosteroides foram de 76,7% aos 5 anos e 72,1% aos 7 anos.
- **Remissão Completa:** Refere-se ao estado clínico de ausência de lesões de pênfigo. Cerca de 93% dos pacientes do grupo rituximabe atingiram a remissão completa sem corticoides em algum momento do acompanhamento, comparado a apenas 39% no grupo que usou apenas prednisona.
- **Taxa de Recaída:** O grupo rituximabe teve metade das recaídas observadas no grupo de prednisona isolada (42,2% vs. 83,7%).
- **Terapia de manutenção:** Um dado relevante é que a maioria dos pacientes que manteve a remissão sustentada (manutenção da remissão completa sem corticosteroides por um longo período, com

mediana de 7 anos neste estudo) não precisou de infusões adicionais de manutenção de rituximabe além daquelas previstas no protocolo original (até o mês 18).

Comparação: Primeira Linha vs. Segunda Linha

O estudo demonstrou que o uso do rituximabe logo no início do diagnóstico (primeira linha) é significativamente mais eficaz do que utilizá-lo apenas após uma recaída (segunda linha). Para avaliar a eficácia do rituximabe como tratamento de primeira versus segunda linha, comparou-se a sobrevida livre de doença (SLD) desde a primeira infusão de rituximabe até o final do estudo entre pacientes inicialmente alocados ao grupo rituximabe mais prednisona (primeira linha) e 23 pacientes do grupo prednisona isoladamente, que foram tratados secundariamente com rituximabe após recidiva. Quatorze desses 23 pacientes (60,9%; IC 95%, 38,5%-80%) apresentaram uma nova recidiva. As taxas de sobrevida livre de doença em 2 e 3 anos foram de 39,2% e 17,4%, respectivamente, significativamente menores do que as taxas de sobrevida livre de doença em 2 e 3 anos dos pacientes que receberam rituximabe como tratamento de primeira linha, estimadas em 75,6% e 75,6% (P = 0,007).

Segurança e Eventos Adversos Graves:

- O regime de rituximabe associado a uma dose de prednisona em curto período mostrou-se mais seguro a longo prazo.
- Foram registrados 0,67 eventos adversos graves por paciente no grupo rituximabe, contra 1,32 no grupo de prednisona isolada.
- A maioria dos eventos graves ocorreu nos primeiros três anos; após o mês 36, não ocorreram novos eventos adversos graves nos pacientes que mantiveram remissão sustentada sem terapia.

O estudo conclui que o tratamento de primeira linha com rituximabe proporciona remissão completa e sustentada por até 7 anos na maioria dos pacientes, eliminando a necessidade de uso crônico de corticoides ou de múltiplas infusões de manutenção sistemáticas.

7.1.3. Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos estudos foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias 2.0* (RoB 2) da Cochrane. (25) Para todos os desfechos avaliados o estudo foi considerado com alto risco de viés, principalmente por se tratar de um estudo aberto, com avaliação de alguns desfechos de forma subjetiva/clínica, o que permite que o conhecimento do tratamento recebido influencie o julgamento dos investigadores sobre a presença ou não de novas lesões. O risco de viés dos desfechos do estudo RITUX 3 são apresentados na figura 2.

Desfechos	peso	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Remissão completa 24 meses	1	+	!	+	-	+	-
Ocorrência de recidiva	1	+	-	+	-	+	-
Redução uso de corticosteróides	1	+	!	+	-	+	-
Eventos adversos graves (grau 3-4)	1	+	!	+	-	+	-
Sobrevida livre de doença em 24 meses	1	+	!	+	+	+	!

D1	Processo de randomização	+	Low risk
D2	Desvios das intervenções planejadas	!	Some concerns
D3	Dados de resultados ausentes		
D4	Medida de desfecho	-	High risk
D5	Seleção do resultado relatado		

Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos desfechos do estudo RITUX 3

7.1.4. Certeza das evidências

A avaliação da qualidade global do corpo da evidência ou certeza das evidências foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE ⁴. Para todos os desfechos a certeza da evidência foi avaliada como moderada (Tabela 3).

⁴ Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1106–10.

Tabela 2 - Avaliação da certeza da evidência pelo GRADE

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rituximabe + prednisona	Prednisona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Remissão sem tratamento no 24º mês (seguimento: média 24 meses; avaliado com: Risco relativo)

1	ensaios clínicos randomizados	grave^a	não grave ^b	não grave	não grave ^c	associação muito forte ^d	34/38 (89.5%)	10/36 (27.8%)	RR 3.22 (1.88 para 5.52)	617 mais por 1.000 (de 244 mais para 1.000 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b,c,d}	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	------------------------	-----------	------------------------	-------------------------------------	---------------	---------------	------------------------------------	------------------------------------------------------------	-------------------------------------	---------

Eventos Adversos Graves (Grau 3-4) (seguimento: média 24 meses; avaliado com: número de eventos por grupo)

1	ensaios clínicos randomizados	grave^a	não grave ^b	não grave	não grave ^c	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado gradiente de dose-resposta ^f	16/38 (42.1%)	29/36 (80.6%)	não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,c,e,f}	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	------------------------	-----------	------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	---------------	---------------	--	-------------------------------------	---------

Redução de Corticoides (Dose Cumulativa) (seguimento: média 24 meses; avaliado com: mg administrada)

1	ensaios clínicos randomizados	grave^a	não grave	não grave	não grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	rituximabe+ prednisona = 6.143 mg vs prednisona = 17.973 mg				⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,g,h}	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	--	--	--	-----------------------------------	---------

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rituximabe + prednisona	Prednisona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
						gradiente de dose-resposta ^{g,h}						

Sobrevida livre de doença (seguimento: média 24 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	36,7% (IC 95% 14,5–59,5) com prednisona versus 75,4% (IC 95% 59,9–85,5); p=0,0191 com rituximabe + prednisolona;		⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	-----------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Justificativas:

- O estudo foi aberto o que introduz risco de viés de aferição em desfechos clínicos subjetivos. Além disso, houve um desequilíbrio nas retiradas: 12 pacientes no grupo prednisona (8 por efeitos adversos) vs. 2 no grupo rituximabe
- Trata-se de um estudo único com resultados internamente consistentes e significativos ($p < 0,0001$)
- O intervalo de confiança é estreito e o tamanho da amostra ($n=90$) atingiu o poder estatístico de 80% previsto no protocolo
- A magnitude é considerada grande: a taxa de sucesso foi quase 3 vezes superior no grupo rituximabe (89% vs 34%), com um Risco Relativo (RR) de 2,61 e um NNT de apenas 1,82
- Apesar da redução significativa de eventos no grupo rituximabe (média de 0,59 vs 1,20), o desfecho é vulnerável ao viés do estudo aberto, onde a decisão de reportar sintomas ou retirar pacientes por efeitos colaterais pode ter sido influenciada pelo conhecimento do tratamento
- Apesar da redução significativa de eventos no grupo rituximabe (média de 0,59 vs 1,20), o desfecho é vulnerável ao viés do estudo aberto, onde a decisão de reportar sintomas ou retirar pacientes por efeitos colaterais pode ter sido influenciada pelo conhecimento do tratamento
- Dose cumulativa no grupo rituximabe + prednisona é quase 3 vezes menor.
- O protocolo de desmame rápido já estava pré-definido para o grupo rituximabe (3-6 meses) e longo para o grupo prednisona (12-18 meses), o que torna o resultado da dose cumulativa (6.143 mg vs 17.973 mg) diretamente dependente do desenho aberto do estudo, e não apenas da resposta biológica

7.1.5. Considerações sobre as evidências

Com base nas evidências apresentadas pelo ensaio clínico RITUX 3 e seu acompanhamento de longo prazo, verificou-se que o uso do rituximabe como primeira linha de tratamento, combinado a um regime de prednisona de curto prazo, é mais eficaz do que a monoterapia com corticoides, com certeza avaliada pelo Grade como moderada para todos os desfechos. Aos 24 meses, 89% dos pacientes atingiram remissão completa fora de terapia no grupo rituximabe + prednisona, comparado a apenas 28% no grupo prednisona, apresentando um NNT baixo de 1,62.

A sobrevida livre de doença foi de 36,7% (IC 95% 14,5–59,5) com prednisona versus 75,4% (IC 95% 59,9–85,5); $p=0,0191$ com rituximabe + prednisolona.

A terapia combinada rituximabe + prednisona demonstrou ser mais segura, com metade dos eventos adversos graves (0,59 vs. 1,20 por paciente) relatados em comparação à prednisona isolada. Esse benefício é atribuído à redução na dose cumulativa de corticoides (cerca de um terço da dose do grupo monoterapia).

Os dados confirmam que a remissão é sustentada, com uma sobrevida livre de doença de 72,1% aos sete anos. Além disso, a maioria dos pacientes que manteve a remissão não necessitou de infusões adicionais após o protocolo inicial de 18 meses.

A evidência demonstra que o uso do rituximabe logo no diagnóstico (primeira linha) oferece resultados superiores ao uso após recaída (segunda linha). As taxas de sobrevida livre de doença em três anos foram de 75,6% para primeira linha contra apenas 17,4% para segunda linha.

O estudo possui limitações importantes, como a ausência de mascaramento (estudo aberto), o que introduz um potencial viés de aferição e na gestão das perdas de seguimento. Além disso, a eficácia especificamente no pênfigo moderado ainda necessita de maior certeza devido ao pequeno número de pacientes com essa gravidade incluídos na amostra.

Em conclusão, as evidências sustentam que o regime de rituximabe + prednisona proporciona remissão completa e sustentada por longos períodos, reduzindo a necessidade de uso crônico de corticoides e melhorando o desfecho clínico global dos pacientes com pênfigo vulgar.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1. Avaliação econômica

Foi estruturado um modelo de Markov para simular a progressão crônica da doença e o impacto das terapias ao longo do tempo. O modelo utilizou uma coorte hipotética de 1000 pacientes adultos com PV moderada a grave, sem tratamento prévio. Os pacientes simulados têm uma idade média de 51 anos com base na faixa etária descrita nos ensaios clínicos randomizados dos quais os parâmetros de entrada foram derivados.(23,24)

Os pacientes transitaram entre seis estados de saúde distribuídos em três linhas de tratamento: PV controlado e PV não controlado em cada linha e o estado absorvente de óbito, totalizando sete estados markovianos (Figura 2).

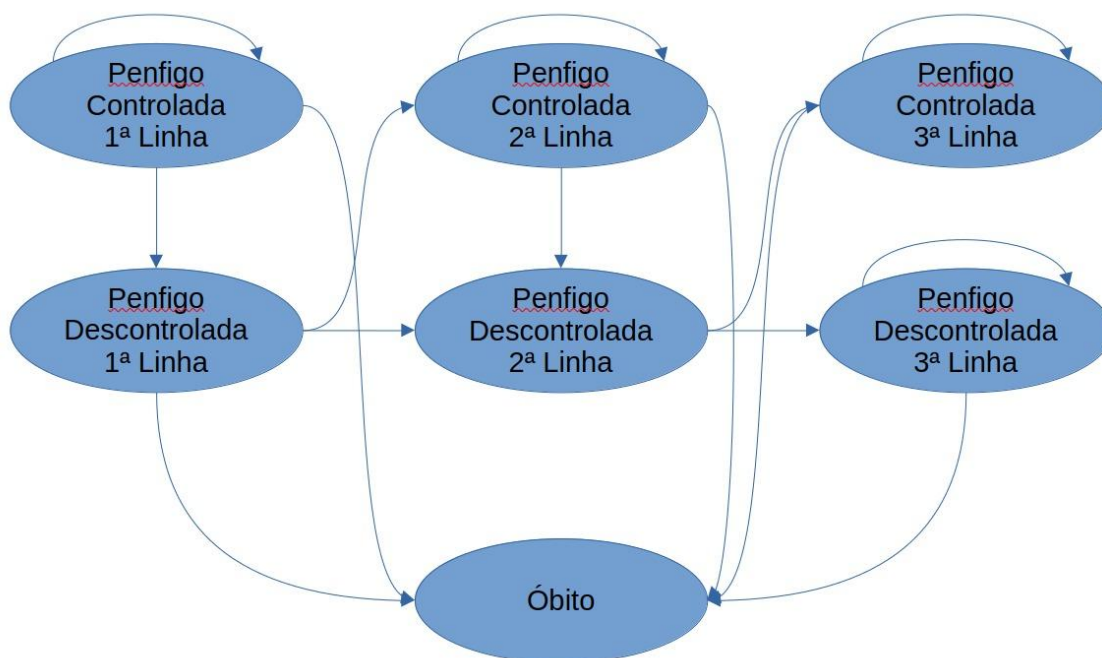


Figura 3- Estrutura do modelo de Markov

A Doença controlada foi definida como a obtenção de remissão completa após a suspensão da terapia, enquanto doença não controlada foi definida como recidiva ou falha em atingir a remissão completa após a suspensão da terapia. O estado de óbito incorporou a mortalidade geral da população brasileira segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2024) (26), ajustada por razão de mortalidade padronizada (SMR = 3,38) obtida de estudo de base populacional em pacientes com pênfigo(3). O horizonte temporal foi de 30 anos, com ciclos anuais de 12 meses.

Os pacientes foram distribuídos no estado inicial de acordo com as taxas de controle observadas ao mês zero nos ensaios clínicos de referência: no braço rituximabe + prednisona, 35% iniciaram no estado controlado de 1ª linha e 65% no estado não controlado de 1ª linha; no braço prednisona, 17% iniciaram no estado controlado e 83% no estado não controlado. Os pacientes que demonstraram controle da doença permaneceram em vigilância até a recidiva, óbito ou término do modelo, o que ocorresse primeiro. Os pacientes com doença não controlada na 1ª linha progrediram para a 2ª linha em regime de crossover, ou seja, uso do rituximabe + prednisona para os pacientes do braço prednisona, e uso da prednisona para os pacientes do braço rituximabe + prednisona. Como agentes de 3ª linha, foram considerados azatioprina, micofenolato de mofetila, metilprednisolona e imunoglobulina intravenosa; adotou-se o pressuposto de que todos apresentam eficácia e perfil de resposta equivalentes aos da azatioprina, cujos parâmetros de transição foram utilizados como referência no modelo (probabilidade de indução de controle de 17% por ciclo (27); assumindo ausência de recidiva após o controle nessa linha sendo assim uma simplificação adotada como pressuposto do modelo dado o horizonte do seguimento disponível. O estado não controlado de 3ª linha foi definido como absorvente, sem possibilidade de linha adicional apenas podendo ficar nesse estado ou indo à óbito.

As probabilidades de transição entre os estados foram extraídas dos dados quantitativos dos estudos de eficácia (23,24). A recidiva foi modelada separadamente da indução de remissão. Para a indução (estado não controlado → controlado), foi utilizada a curva de probabilidade cumulativa de alcançar a primeira remissão completa sem corticoterapia (Anexo I). Para a recidiva (estado controlado → não controlado), foi utilizada a curva de sobrevida livre de doença sem corticoterapia (Anexos I e II), que parte de 100% por considerar apenas pacientes que já atingiram remissão completa. A probabilidade condicional de recidiva em cada ciclo foi calculada a partir da curva de Kaplan-Meier pela Equação 1:

$$p_{rel}(i) = 1 - S(ti) / S(ti-1),$$

em que $S(t)$ é a probabilidade de permanecer sem recaída até o tempo t .

A probabilidade de permanecer controlado em cada ciclo foi estimada pela Equação 2:

$$p_{CC}(i) = (1 - p_{morte}(i)) \times (1 - p_{rel}(i))$$

em que $p_{morte}(i)$ é a probabilidade de óbito no ciclo, calculada a partir da tabela de mortalidade do IBGE ajustada pelo SMR, e $p_{rel}(i)$ é a probabilidade condicional de recidiva conforme a Equação 1. Para os ciclos além de 84 meses, o horizonte não coberto pelo seguimento do estudo de acompanhamento de sete anos do RITUX 3 (24), as probabilidades de transição foram extrapoladas assumindo estabilidade do risco, mantendo-se constantes e iguais ao valor de p_{rel} observado no último ponto da curva de sobrevida livre de doença (mês 84), consistente com a aparente estabilização da curva de DFS observada ao final do período de seguimento.

8.1.1. Utilidades

Foi realizada uma busca rápida na base Medline por estudos com dados de utilidade para pênfigo com a seguinte estratégia de busca:

("sf36*" [All Fields] OR "sf 36*" [All Fields] OR (((("time" [MeSH Terms] OR "time" [All Fields]) AND "trade off*" [All Fields]) OR ((("time" [MeSH Terms] OR "time" [All Fields]) AND "tradeoff*" [All Fields])) OR ("eq5d" [All Fields] OR "eq5d" [All Fields] OR "eq-5" [All Fields] OR "eq5" [All Fields] OR "euroqol" [All Fields] OR ("euro" [All Fields] AND "qol" [All Fields]) OR "euroqol" [All Fields] OR ("euro*" [All Fields] AND ("quality of life" [MeSH Terms] OR ("quality" [All Fields] AND "life" [All Fields]) OR "quality of life" [All Fields]) AND ("europe" [MeSH Terms] OR "europe" [All Fields] OR "europe s" [All Fields] OR "europes" [All Fields]) AND an ql[Author])) OR ("quality adjusted" [Title/Abstract] OR "adjusted life year*" [Title/Abstract])) AND (pemphigus vulgaris).

Foram localizados 20 estudos, sendo selecionados dois para leitura completa. Os dados utilizados na avaliação econômica são resultado de um estudo (28) que utilizou as preferências de pacientes com pênfigo na população Húngara, com idade média de 57 anos. Segundo as Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas do Ministério da Saúde (1), a evidência enquadra-se na categoria D1. Os dados de utilidade foram ajustados para população brasileira e são apresentados no quadro 6.

Quadro 6- Dados de utilidade utilizados no modelo

Parâmetro	Dado do estudo original	Dado ajustado para população brasileira
PV não controlado	0,41 (IC 95% 0,31 – 0,51)	0,36 (IC 95% 0,27 - 0,44)
Pênfigo Controlado	0,66 (IC 95% 0,58 – 0,73)	0,58 (IC 95% 0,51 – 0,64)

Legenda: IC = intervalo de confiança. PV = pênfigo vulgar.

8.1.2. Custo do tratamento

Os custos de tratamento foram estimados com base no consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia (1) para o tratamento de dermatoses bolhosas autoimunes: *pênfigo vulgaris* e *pênfigo foliaceus*, e opinião de especialista. Foram considerados os custos médios dos tratamentos para PV moderado e grave.

Segundo o consenso é necessário fazer uma avaliação clínica antes do início do tratamento que consiste em verificar peso, altura e pressão arterial; exames laboratoriais e avaliação oftalmológica. Este custo foi estimado em R\$ 968,12. O detalhamento da estimativa encontra-se no Apêndice III.

O custo médio do tratamento com prednisona (Apêndice IV) foi estimado em R\$ 1.127,81 e do tratamento com rituximabe + prednisona foi estimado em R\$ 5.736,91. O custo com recidiva foi de R\$ 159,60 (prednisona) e R\$ 2048,18 (rituximabe)(Apêndice V).

O custo médio com as demais opções terapêuticas (consideradas no modelo como 3ª linha de tratamento) foi de R\$ 1.854,33 (Apêndice VI).

8.1.3. Resultado da avaliação econômica

No quadro 7 são apresentados os parâmetros de custos e dados de utilidades utilizados no modelo. Lembrando que todas as probabilidades dos estados de saúde foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier dos estudos. Para análise de sensibilidade foram utilizados os intervalos de confiança e valores máximo e mínimo. Na ausência de dados considerou-se uma variação de 10% como pressuposto.

Quadro 7 - Parâmetros utilizados no modelo

Parâmetros do modelo	base	limite inferior	limite superior	Fonte
Utilidades				
PV não controlado	0,36	0,27	0,44	Hajdu et al, 2019 (28)
Pênfigo Controlado	0,58	0,51	0,64	Hajdu et al, 2019 (28)
Custos Prednisona anual				
1ª linha Prednisona	R\$ 1.127,81	R\$ 1.015,03	R\$ 1.240,59	estimado
2ª linha crossover	R\$ 5.736,91	R\$ 4.235,27	R\$ 7.238,55	estimado
3ª linha - outras opções terapêuticas	R\$ 1.854,33	R\$ 1.668,89	R\$ 2.039,76	estimado
Custos Rituximabe anual				
1ª linha Prednisona	R\$ 5.736,91	R\$ 4.235,27	R\$ 7.238,55	estimado
2ª linha crossover	R\$ 1.127,81	R\$ 1.015,03	R\$ 1.240,59	estimado
3ª linha - outras opções terapêuticas	R\$ 1.854,33	R\$ 1.668,89	R\$ 2.039,76	estimado
Custos recidiva				
Prednisona	R\$ 159,60	R\$ 143,64	R\$ 175,56	estimado
Rituximabe 1000 mg	R\$ 2.084,18	R\$ 1.333,36	R\$ 2.835,00	estimado

A tecnologia em saúde avaliada resultou em uma economia de custos, com uma Razão de custo efetividade incremental (RCEI) dominante (*cost-saving*) de - R\$ 5.698,52, com um ganho em QALY de 0,28, resultando em um benefício monetário líquido de R\$ 12.206,47 a cada paciente tratado. A razão de custo-efetividade incremental encontra-se no quadro 8.

Quadro 8- Resultado da avaliação econômica

Grupos	Custos	QALY	ΔCusto	ΔQALY	RCEI (dominante)	BML
Prednisona	R\$ 4.908,12	4,5382	- R\$ 1.522,13	0,2671	-R\$ 5.698,52	R\$ 12.206,47
Rituximabe + prednisona	R\$ 3.385,99	4,8053				

8.1.4. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística identificou como variáveis que impactam o modelo as probabilidades de transição entre os estados de controle ou não da condição de saúde e dados de utilidade (figura 4).

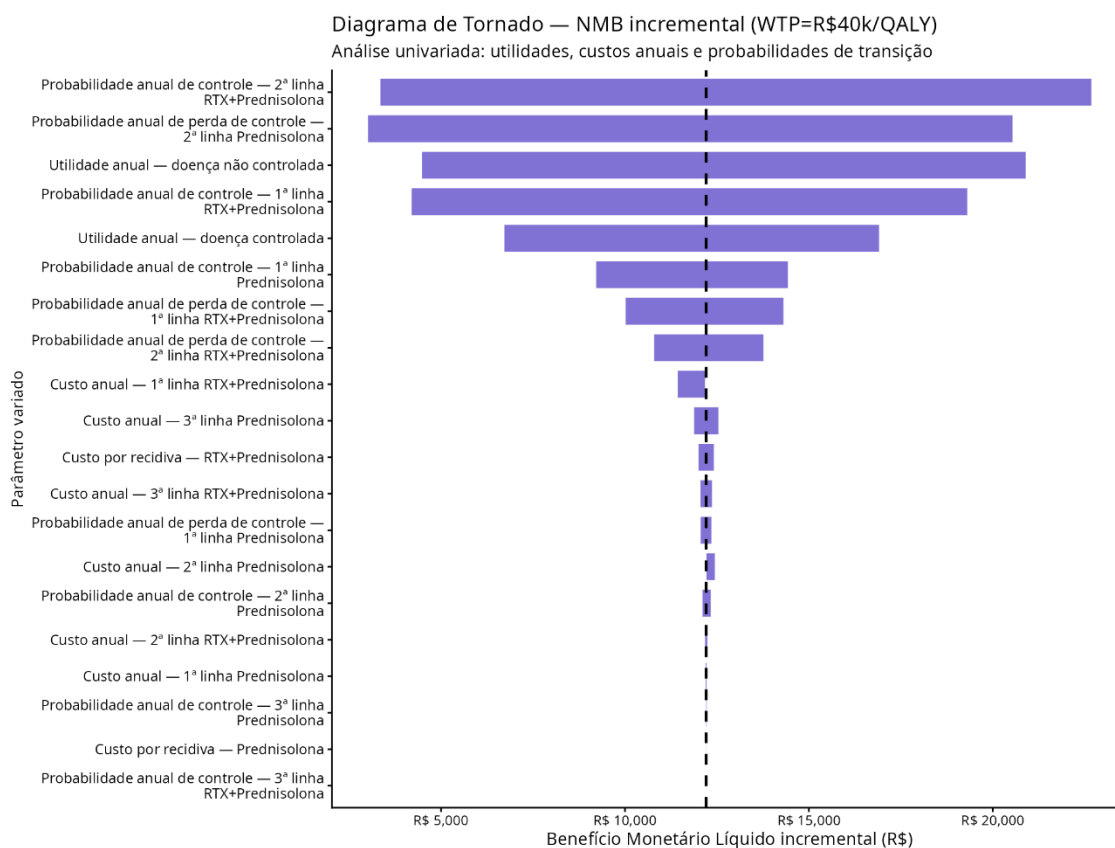


Figura 4 - Diagrama de Tornado

Foram realizadas mil simulações de Monte Carlo na análise de sensibilidade probabilística, onde 99,6% das simulações ficaram abaixo do limiar de custo efetividade de R\$ 40.000,00 (Figura 5).

Plano CE — RTX+Pred vs Pred (PSA n=1.000)

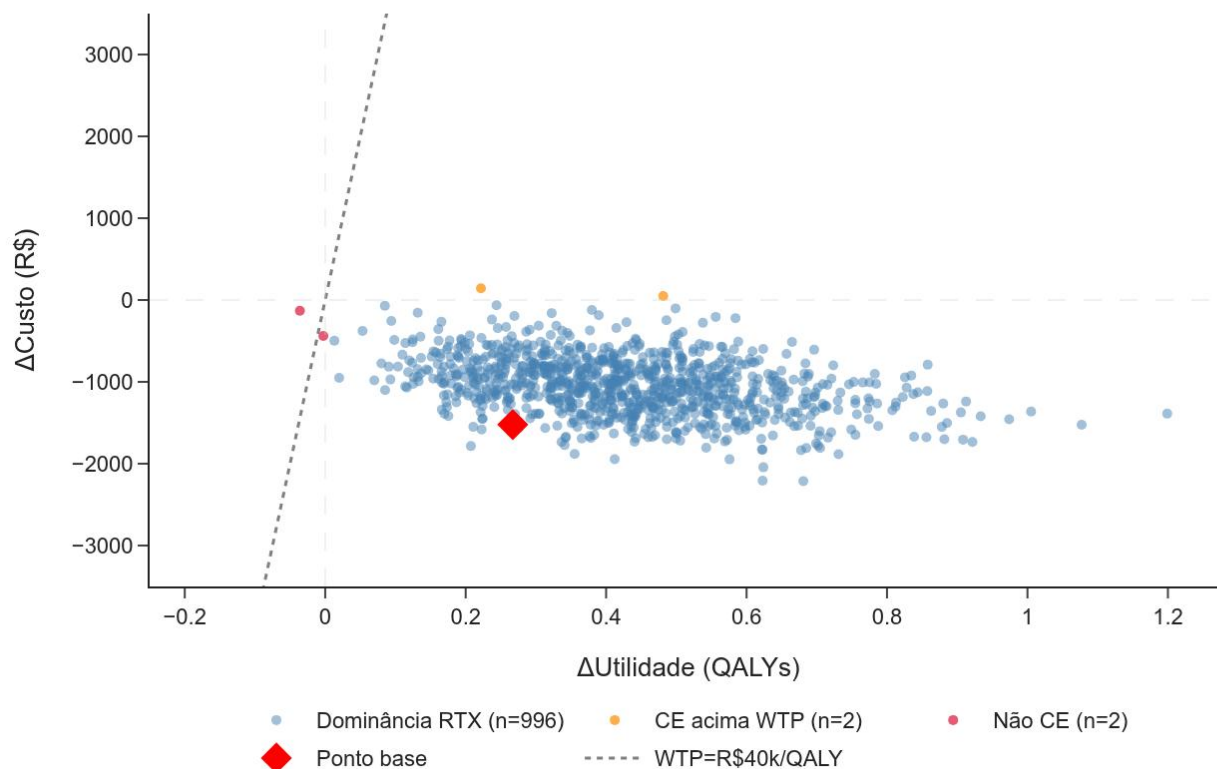


Figura 5 - Análise de sensibilidade probabilística

Legenda: CE = custo-efetividade. RTX = rituximabe. Pred = prednisona. PSA = análise de sensibilidade probabilística. WTP = disposição a pagar, do inglês *willingness to pay*.

Benefício Monetário Líquido

A análise probabilística do benefício monetário líquido apresentou um valor médio de R\$ 18.100,00 por QALY (Figura 6).

Distribuição NMB PSA (WTP=R\$40k/QALY)

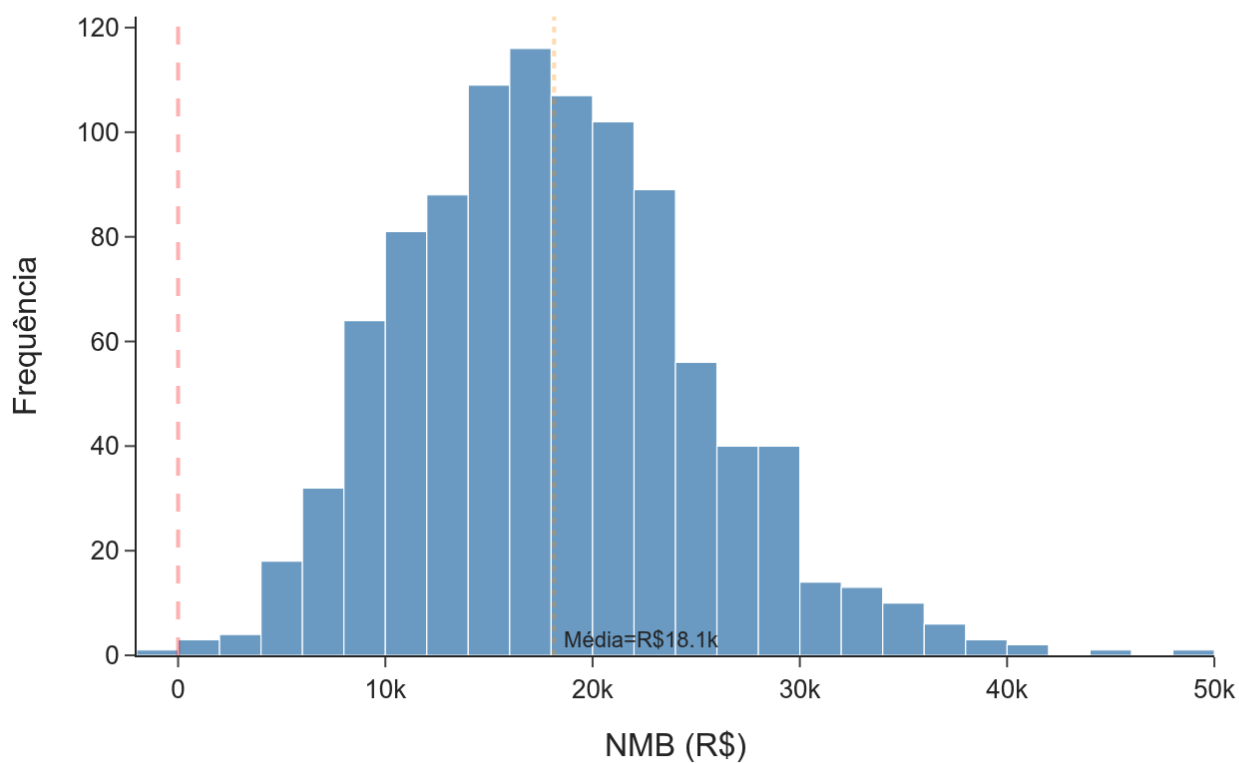


Figura 6 - Análise de sensibilidade probabilística do Benefício Monetário Líquido

Legenda: PSA = análise de sensibilidade probabilística. WTP = disposição a pagar, do inglês *willingness to pay*. NMB = benefício monetário líquido do inglês *net monetary benefit*.

8.2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A estrutura analítica desta análise de impacto orçamentário é apresentada no Quadro 9.

Quadro 9 - Estrutura Analítica da Análise de Impacto Orçamentário

Estrutura Analítica da Análise de Impacto Orçamentário		Fontes
1. População elegível	estimativa a partir de extrapolação por regressão linear de dados dos últimos 18 anos (2008-2025)	AIH CID 10 .L10.0
2. Horizonte Temporal	5 anos (2027 a 2031)	Diretriz Metodológica de AIO
3. Tratamentos Referência Comparador	Prednisona Rituximabe + Prednisona	Joly et al 2017
Taxa de incorporação	40%, 50%, 60%, 70% e 80%	pressuposto
Cenários	1. Referência - com prednisona e outras alternativas terapêuticas 2. Principal - inserção do rituximabe + prednisona 3. Alternativo - preço R\$ 635,00 (mdediana BPS)	Não se aplica
4. Custos diretos Prednisona + adjuvantes Rituximabe + prednisona Rituximabe + prednisona (preço BPS)	 R\$ 3.708,66 R\$ 5.736,81 R\$ 4.108,55	estimado
6. Impactos na saúde da população e no orçamento (probabilidade de hospitalização)	Sobrevida livre da doença em 7 anos 89% de remissão em 24 meses sem tratamento ativo	Joly et al 2017

Legenda: AIH = autorização de internação hospitalar. AIO = análise de impacto orçamentário
BPS = Banco de Preços em Saúde. CID = Classificação Internacional de Doenças

Perspectiva da análise

Sistema Único de Saúde como financiador

População elegível

A população elegível foi estimada a partir de dados de Autorização para Internação Hospitalar (AIH) referente aos casos atendidos no período de 2008 a 2025. A partir destes dados foi realizada uma extrapolação por regressão linear, com imputação de dados no período da pandemia de Covid-19 (também

por meio de extrapolação), quando não foram registrados atendimentos. A extrapolação ocorreu para obtermos dados no horizonte temporal da análise (Quadro 10). Assumiu-se o pressuposto que o número de casos corresponde ao número de pacientes.

Quadro 10 - Estimativa da população elegível

2027	2028	2029	2030	2031
1.663	1.870	2.076	2.282	2.488

Fonte: AIH 2008- 2025.

Horizonte temporal

Conforme preconizado na Diretriz Metodológica de Impacto Orçamentário (29), o horizonte temporal foi de cinco anos (2027, 2028, 2029, 2030 e 2031).

Taxa de Incorporação

Adotou-se o pressuposto de uma taxa de incorporação de 40% com crescimento anual de 10%, com base em pesquisa de *market share* do mercado dos Estados Unidos, realizada pela empresa *Coherent Market Insights*, disponível por meio do sitio <https://www.coherentmarketinsights.com/market-insight/pemphigus-vulgaris-treatment-market-2530>

Custos

Foram considerados apenas os custos diretos relacionados as tecnologias: preço unitário de aquisição. Insumos para administração do rituximabe não foram contabilizados. Foi considerado o custo do tratamento tanto para a prednisona, como para o rituximabe + prednisona referente ao período de 18 meses, sendo contabilizado o tratamento completo para cada caso. No caso do custo de tratamento da prednisona foram acrescidos os custos com adjuvantes (outros medicamentos, denominados de 3ª linha neste relatório). O detalhamento das estimativas de custos se encontra no subitem 8.1.2.

Análise por cenários

O cenário de referência é composto por 100% da população elegível recebendo o tratamento padrão com corticoide (prednisona) + adjuvantes. Foi proposto um cenário alternativo, variando o custo do rituximabe (neste caso adotou-se o preço mediano estimado pelo BPS de R\$ 635,00).

8.2.1. Resultados

Na figura 7 é apresentado o resultado da análise de impacto orçamentário (AIO) para o cenário principal: substituindo o tratamento com prednisona e adjuvantes pelo rituximabe + prednisona, conforme a taxa de incorporação proposta. O impacto orçamentário incremental para o primeiro ano da análise foi estimado em R\$ 1.349.128,71 e 13.048.338,01 em cinco anos.

Figura 7 - Análise de Impacto Orçamentário do rituximabe para pênfigo vulgar

Taxa de incorporação (market-share)			
40,50,60,70, e 80% no horizonte temporal			
Cenário de Referência	População elegível		Total
	Prednisona	Rituximabe + Prednisona	
2027	1663	0	1663
2028	1870	0	1870
2029	2076	0	2076
2030	2282	0	2282
2031	2488	0	2488
Taxa de incorporação (market-share)			
40,50,60,70, e 80% no horizonte temporal			
Cenário de Principal	População elegível		Total
	Prednisona	Rituximabe + Prednisona	
2027	998	665	1663
2028	935	935	1870
2029	830	1246	2076
2030	685	1597	2282
2031	498	1990	2488
Impacto Orçamentário			
Cenário Referência X Cenário Principal - mediana de preço BPS R\$ 635,00 por frasco-ampola de Rituximabe			
Período	Custo Total		Impacto Incremental
	Cenário de Referência	Cenário de Intervenção	
2027	R\$ 6.167.493,27	R\$ 7.516.621,97	R\$ 1.349.128,71
2028	R\$ 6.935.184,85	R\$ 8.831.509,78	R\$ 1.896.324,93
2029	R\$ 7.699.167,78	R\$ 10.225.437,65	R\$ 2.526.269,87
2030	R\$ 8.463.150,71	R\$ 11.702.925,51	R\$ 3.239.774,80
2031	R\$ 9.227.133,64	R\$ 13.263.973,35	R\$ 4.036.839,71
Total	R\$ 38.492.130,25	R\$ 51.540.468,25	R\$ 13.048.338,01

Na figura 8 é apresentado o cenário alternativo utilizando a mediana de custo do frasco-ampola de 500 mg de rituximabe pelo BPS (R\$ 635,00). O impacto orçamentário incremental do cenário alternativo foi de R\$ 266.010,15 no primeiro ano e de R\$ 2.572.764,47 em cinco anos.

Figura 8 - Cenário alternativo da Análise de Impacto Orçamentário

Cenário Referência X Cenário Principal - Taxa de incorporação 40,50,60,70 e 80% e preço mediana BPS Rituximabe

Cenário Referência - Prednisona		Cenário Principal - Rituximabe + Prednisona		Impacto orçamentário Incremental	
2027	R\$ 6.167.493,27	2027	R\$ 6.433.503,42	2027	R\$ 266.010,15
2028	R\$ 6.935.184,85	2028	R\$ 7.309.086,68	2028	R\$ 373.901,83
2029	R\$ 7.699.167,78	2029	R\$ 8.197.276,99	2029	R\$ 498.109,21
2030	R\$ 8.463.150,71	2030	R\$ 9.101.942,98	2030	R\$ 638.792,27
2031	R\$ 9.227.133,64	2031	R\$ 10.023.084,65	2031	R\$ 795.951,01
Total	R\$ 38.492.130,25		R\$ 41.064.894,72	Total	R\$ 2.572.764,47

Relatório Preliminar

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

- ✓ All Wales Therapeutics & Toxicology Centre - AW TTC (País de Gales) - recomenda rituximabe para pênfigo vulgar moderado a grave desde 2022
- ✓ Haute Autorité de Santé - HAS (França) – favorável ao reembolso de rituximabe para pênfigo vulgar moderado a grave em adultos como tratamento de primeira linha, em associação com corticoterapia sistêmica breve.
- ✓ Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI (Peru) - rituximabe + corticoides sistêmicos em adultos com pênfigo vulgar moderado a grave, refratário ou não responsivo ao tratamento convencional, fornecido durante apenas um ano.
- ✓ Ministério da Saúde de Ontário - financia Rituxan (rituximabe) para pênfigo vulgar por meio do *Ontario Public Drug Programs – Exceptional Access Program* (https://pemphigus.ca/?utm_source=chatgpt.com)

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com pênfigo vulgar (PV). A busca abrangeu o termo “pênfigo”, não ficando restrita ao “pênfigo vulgar” e foi realizada em março de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Anvisa Ensaio Clínicos: Cid10 L10 (pênfigo) e L10.0 (pênfigo vulgar), fases de estudo 2,3,4 (ref);
- ClinicalTrials: *Pemphigus | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021* (ref);
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Pemphigus) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (ref).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de estudos clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (ref).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) (ref) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (ref).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias potenciais para tratamento de pacientes com pênfigo (não restrita ao pênfigo vulgar) (Quadro 11).

Quadro 11- Medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com pênfigo (não restrita ao pênfigo vulgar).

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Tirabrutinibe	Inibidor BTK	Oral	Fase 3 ^a	-	-
B-007	Inibidor de antígeno CD20 de linfócitos B	Subcutânea	Fase 2/3 ^a	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2026.

Legenda: ATS – avaliação de tecnologias em saúde; BTK – tirosina quinase de Bruton

^a Recrutando

O tirabrutinibe é uma molécula pequena, um inibidor oral da tirosina quinase de Bruton (BTK), que já está aprovada no Japão para outras indicações, como linfoma do sistema nervoso central, macroglobulinemia de Waldenström e linfoma linfoplasmocítico. Um estudo clínico de fase 3 (NCT06696716), duplo-cego e controlado por placebo, foi iniciado em agosto de 2022 no Japão para o tratamento de pênfigo resistente a esteroides (sem descrição do tipo específico da doença). A previsão de conclusão do estudo é março de 2029, sem resultados preliminares divulgados (ref).

O B-007 é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, inibidor de antígeno CD20 de linfócitos B, que está em desenvolvimento na China para o tratamento subcutâneo de linfoma não Hodgkin, nefropatia membranosa primária, miastenia gravis e pênfigo. Um estudo clínico de fase 2/3 (NCT06454357), de grupo único, aberto e cego, foi iniciado em julho de 2024, a fim de avaliar a segurança e a eficácia da tecnologia para o tratamento do pênfigo (sem descrição do tipo específico da doença). A previsão de conclusão do estudo é dezembro de 2026, sem resultados preliminares divulgados (ref).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências sustentam que o regime de rituximabe + prednisona proporciona remissão completa e sustentada por longos períodos, com certeza moderada apesar do estudo original ter alto risco de viés, reduzindo a necessidade de uso crônico de corticoides. Os dados econômicos mostraram uma RCEI dominante e um impacto orçamentário incremental de R\$ 13 milhões em cinco anos.

O estudo clínico RITUX 3 demonstrou que a remissão completa sem terapia ativa aos 24 meses foi atingida por 89% dos pacientes no grupo rituximabe. A eficácia mostrou-se duradoura, com o acompanhamento de sete anos revelando uma sobrevida livre de doença sem corticoides de 72,1% para o grupo rituximabe.

Em termos de segurança, o regime combinado apresentou metade dos eventos adversos graves (0,59 vs. 1,20 por paciente) em comparação à monoterapia com corticoides. Essa redução é atribuída ao efeito poupador de corticoide do rituximabe, que permitiu o uso de um terço da dose cumulativa de prednisona em relação ao grupo controle.

O pênfigo vulgar é uma doença crônica com alto impacto na qualidade de vida e o Brasil ainda não dispõe de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para a condição.

12. DISCUSSÃO INICIAL

Durante a deliberação questionou-se a qualidade da evidência disponível, no entanto reconhece-se que se trata de uma demanda não atendida de doença pouco prevalente, o que dificulta a produção de estudos robustos. Além disso foi considerado a avaliação econômica favorável bem como o impacto orçamentário favorável para o contexto.

Relatório Preliminar

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 37/2026, no período de 14 a 23 de abril de 2026, e 148 se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

Durante a sua participação, a representante Mariana, de 45 anos, relatou sua experiência com o pênfigo vulgar (PV) e com o uso do rituximabe. Informou que o diagnóstico ocorreu em outubro de 2023, cerca de um mês após o aparecimento dos primeiros sintomas, sendo confirmado por meio de biópsia. Segundo seu relato, o PV é uma doença que “definha o corpo” (Sic). No seu caso, as feridas atingiram boca, língua, gengiva, garganta e olhos. Ela comparou a dor causada pela doença a uma grande quantidade de aftas espalhadas pela boca, tornando a alimentação extremamente dolorosa. Também pontuou que a pele se soltava com facilidade, “como retirar nata de leite” (Sic). Comer deixou de ser um ato prazeroso e passou a representar um sofrimento diário.

De acordo com a participante, em um curto intervalo de tempo houve perda significativa de peso, suas roupas deixaram de servir e ela passou a sentir muito cansaço e falta de disposição para realizar atividades do dia a dia. Afirmou que chegou a passar até 40 horas sem conseguir se alimentar, não por escolha, mas em razão da dor intensa causada pelas lesões na boca. Muitas vezes conseguia ingerir apenas água e só tentava se alimentar quando sentia que poderia desmaiar.

Especificamente sobre as dores, destacou ser muito tolerante, tendo passado por dois partos sem anestesia. Porém afirmou que o PV provoca um sofrimento diferente, marcada pela dor constante e tudo se torna muito dificultoso, como, por exemplo, escovar os dentes, em que o simples contato das cerdas da escova com as feridas provocava uma sensação semelhante a choques elétricos. Ademais, ressaltou o sentimento de solidão diante de uma doença pouco conhecida, destacando que poucas pessoas já ouviram falar sobre o PV, o que torna a experiência ainda mais difícil.

Segundo a participante, em dezembro de 2023, morando em outro país, realizou a primeira infusão de rituximabe, viabilizada por meio de seu plano de saúde internacional. Relatou que o médico encaminhou relatório para justificar o tratamento, que à época ainda lhe causava insegurança por ser considerado relativamente novo. A primeira infusão durou cerca de oito horas e, segundo ela, “cada gota que entrava parecia uma gota de cura” (Sic). Entre a primeira e a segunda infusão houve intervalo de 15 dias, período em que percebeu redução de aproximadamente 30% a 40% das lesões bucais.

Quanto aos eventos adversos com o uso do medicamento em avaliação, relatou apenas episódios de resfriado mais intenso e uma virose cerca de 40 dias após o tratamento. Apesar da melhora, ainda não apresentava controle completo da doença nem ausência total de lesões. Em 2024, a doença retornou de

forma mais rápida e agressiva. Sem acesso ao rituximabe, o tratamento foi realizado com corticosteroides em altas doses. Em apenas uma semana de uso do medicamento, já observou um ganho repentino de peso. Esse tratamento durou cerca de 12 meses, o que resultou em comprometimento da sua saúde óssea, alterações renais, aumento do colesterol, doenças articulares e desenvolvimento de lipedema em estágio avançado (condição crônica caracterizada pelo acúmulo anormal de gordura, principalmente nas pernas e braços, causando aumento de volume, dor, sensação de peso e inchaço). Relatou que não se reconhecia mais fisicamente e sentia vergonha do próprio corpo.

Em 2025, iniciou novo protocolo terapêutico com rituximabe associado a corticosteroides. Recebeu a primeira dose em abril daquele ano, repetiu a aplicação após 15 dias e realizou nova infusão seis meses depois. Ao longo do tratamento, conseguiu reduzir gradualmente o uso de corticoide, até suspendê-lo completamente em novembro de 2025. Nesse período de tratamento, realizou acompanhamento com exames laboratoriais periódicos, todos com resultados satisfatórios. Além disso, não apresentou novas infecções, não precisou utilizar outros medicamentos e alcançou controle total da doença, sem o aparecimento de novas feridas.

Por fim, a participante destacou que ainda carrega cicatrizes físicas e emocionais, mas se considera muito feliz por ter conseguido acesso ao rituximabe. Defendeu que outros pacientes também tenham a oportunidade de receber o mesmo tratamento, ressaltando a importância de possibilitar uma vida sem dor, com alimentação adequada e melhor qualidade de vida às pessoas vivendo com PV.

O vídeo da 151ª Reunião Extraordinária pode ser acessado [aqui](#).

14. DISCUSSÃO INICIAL

O Comitê iniciou as discussões analisando o corpo de evidências clínicas disponíveis. Pontuou-se que o principal estudo apresenta limitações metodológicas intrínsecas ao seu delineamento aberto, o que eleva o risco de viés na avaliação. Contudo, o Comitê ponderou que, por se tratar de uma doença autoimune rara, grave e com expressiva lacuna assistencial, as evidências apresentadas possuem validade e relevância clínica aceitáveis para o contexto da tomada de decisão. O modelo econômico não sofreu oposições metodológicas por parte do Comitê durante a sessão e serviu como base para a deliberação.

No que tange à viabilidade de implementação no SUS, o Comitê debateu os desafios estruturais para a organização da linha de cuidado. A representação da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) pontuou que a eventual oferta do medicamento, com alocação no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), exigirá a criação de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) inédito para a patologia. Compreendeu-se, no entanto, que a elaboração do documento para esta tecnologia apresenta menor complexidade operacional, por se tratar de um tratamento posicionado de forma primária na linha de cuidado.

Por fim, o Comitê estabeleceu os direcionamentos e expectativas para a fase de Consulta Pública. Definiu-se que o período de escuta social deverá atrair contribuições da sociedade civil, especialistas e pacientes para validar a percepção de melhora clínica e auxiliar no mapeamento rigoroso da jornada do paciente. O Comitê ressaltou que a Consulta Pública será uma etapa crucial para embasar a elaboração do futuro PCDT, garantindo que as reais necessidades terapêuticas e estruturais sejam contempladas com segurança na rede de atenção especializada do SUS.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Aos 7 (sete) dias do mês de maio de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 151ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram por unanimidade pela recomendação preliminar favorável para a incorporação do rituximabe para o tratamento de pacientes com pênfigo vulgar (PV). Para essa recomendação preliminar reconheceu-se a necessidade não atendida dos pacientes com pênfigo vulgar.

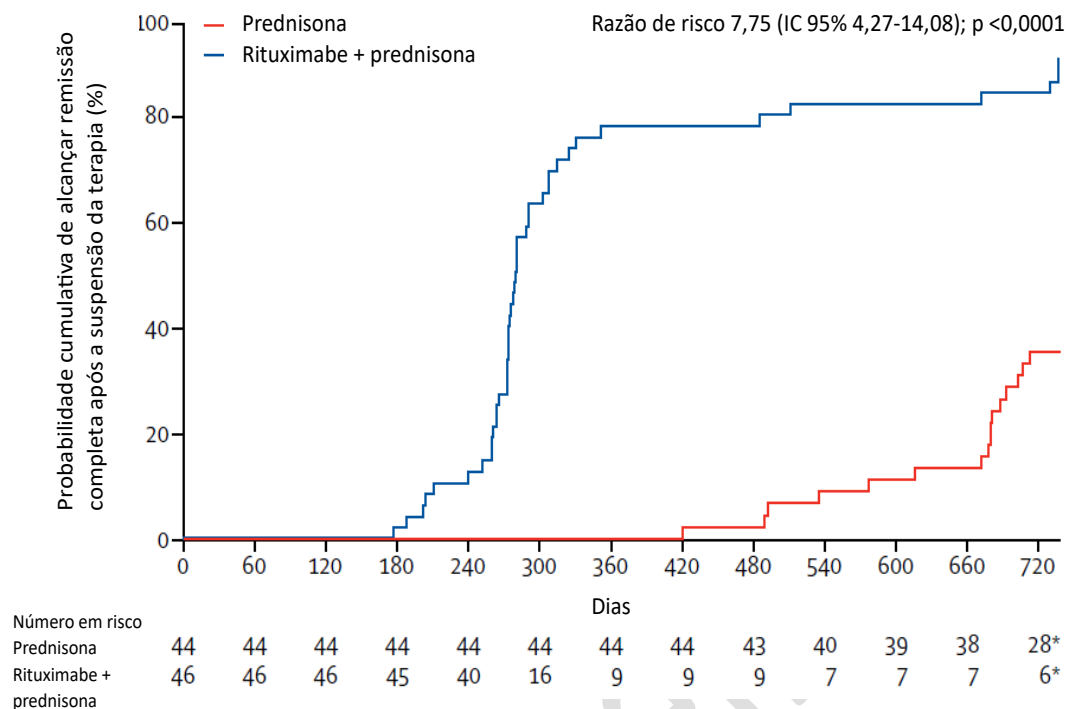
Relatório Preliminar

REFERÊNCIAS

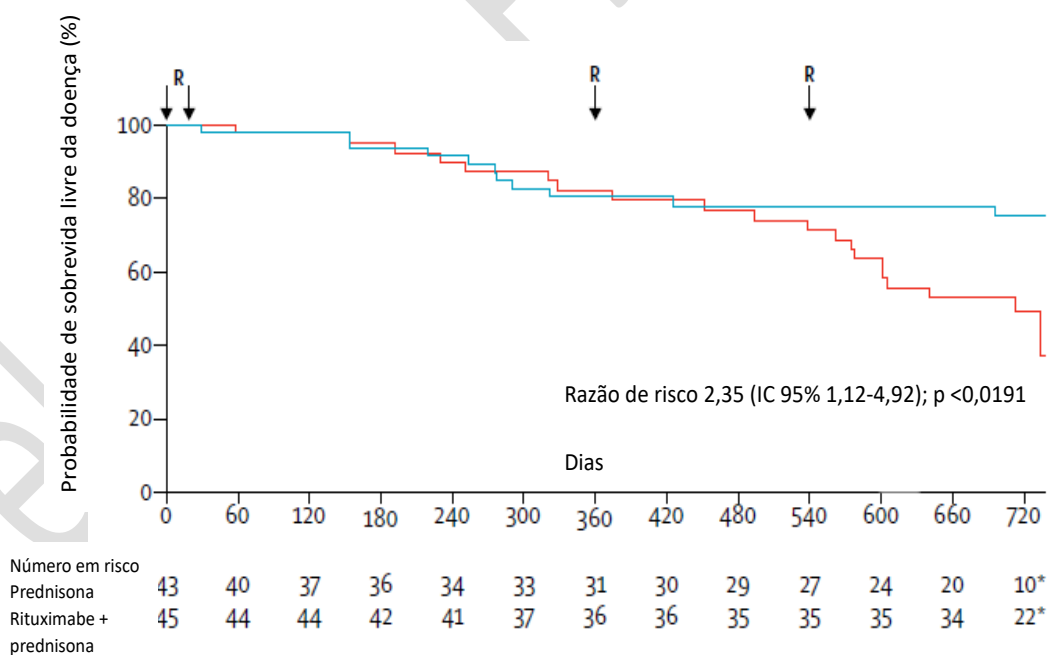
1. Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1): S20–32. doi:10.1590/abd1806-4841.2019940206
2. Hertl M, Sitaru C. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2025. Available from: <https://www.uptodate.com>
3. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population-based cohort study. *BMJ*. 2008;337(7662): a180. doi:10.1136/bmj. a180
4. Baican A, Chiorean R, Leucuta DC, Baican C, Danescu S, Ciuce D, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Apr; 10:48. doi:10.1186/s13023-015-0263-4 PubMed PMID: 25896794.
5. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018; 66:255.
6. Rosi-Schumacher M, Baker J, Waris J, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Front Immunol* [Internet]. 2023; Volume 14-2023. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1159351>
7. Morais HG de F, Costa CS de O, Medeiros MR de S, Carlan LM, Gonzaga AKG, Freitas R de A, et al. Pemphigus vulgaris and mucous membrane pemphigoid: A systematic review of clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2024;125(5, Supplement 2):101960. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2024.101960>
8. Zhao L, Chen Y, Wang M. The Global Incidence Rate of Pemphigus Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2023 Aug 8;239(4):514–22. doi:10.1159/000530121
9. Celere BS, Vernal S, La Serra L, Franco Brochado MJ, Moschini LE, Roselino AM, et al. Spatial Distribution of Pemphigus Occurrence over Five Decades in Southeastern Brazil. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017 Dec 6;97(6):1737–45. doi:10.4269/ajtmh.17-0100
10. Hans-Filho G, Aoki V. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. 2018.
11. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA, Research CG on FS. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *Journal of Dermatology*. 2015;42(1):18–26. doi:10.1111/1346-8138.12675
12. Barcelos V, Vale E, Araujo M, Bittencourt F. Estudo epidemiológico e clínico dos casos de pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar em centro de referência no estado de Minas Gerais, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2024;99(1):43–52. doi:10.1016/j.abdp.2023.09.017
13. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Guideline on the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Bullous Diseases - Pemphigus. Berlin, Germany: European Dermatology Forum; 2016.
14. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb 8;54(1):1–25. doi:10.1007/s12016-017-8662-z
15. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011 Oct 28;9(10):844–57. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07793.x
16. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol*. 2011 Jul;29(4):432–6. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.01.013

17. Zhao W, Wang J, Zhu H, Pan M. Comparison of Guidelines for Management of Pemphigus: a Review of Systemic Corticosteroids, Rituximab, and Other Immunosuppressive Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):351–62. doi:10.1007/s12016-021-08882-1
18. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *The Lancet*. 2019;394(10201):882–94. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31778-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31778-7)
19. Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Apr;Volume 14:757–78. doi:10.2147/TCRM.S142471
20. Brasil, Ministério da Saúde. [Internet] [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Banco de Preços em Saúde (BPS). Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos>
21. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [Internet] [Internet]. [cited 2025 Nov 13]. Lista de preços. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>
22. Brasil. Ministério da Saúde. Painel de Tecnologias Demandadas pela Conitec [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 8]. Tecnologias Demandadas - Rituximabe. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec>
23. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, 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. *The Lancet*. 2017 May;389(10083):2031–40. doi:10.1016/S0140-6736(17)30070-3
24. Tedbirt B, Maho-Vaillant M, Houivet E, Mignard C, Golinski ML, Calbo S, et al. Sustained Remission Without Corticosteroids Among Patients With Pemphigus Who Had Rituximab as First-Line Therapy. *JAMA Dermatol*. 2024 Mar 1;160(3):290. doi:10.1001/jamadermatol.2023.5679
25. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
26. Estatística IB de G e. Projeções da População: Brasil e Unidades da Federação - Revisão 2024 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
27. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(7):855–60. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04170.x
28. Hajdu K, Brodsky V, Stalmeier PFM, Ruzsa G, Tamási B, Gulácsi L, et al. Patient-assigned health utility values for controlled and uncontrolled pemphigus vulgaris and foliaceus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(11):2106–13. doi:10.1111/jdv.15765
29. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [cited 2026 Mar 29]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf

ANEXO I – CURVAS DE KAPLAN-MEIER DE ONDE FORAM EXTRAÍDOS OS DADOS DE PROBABILIDADE



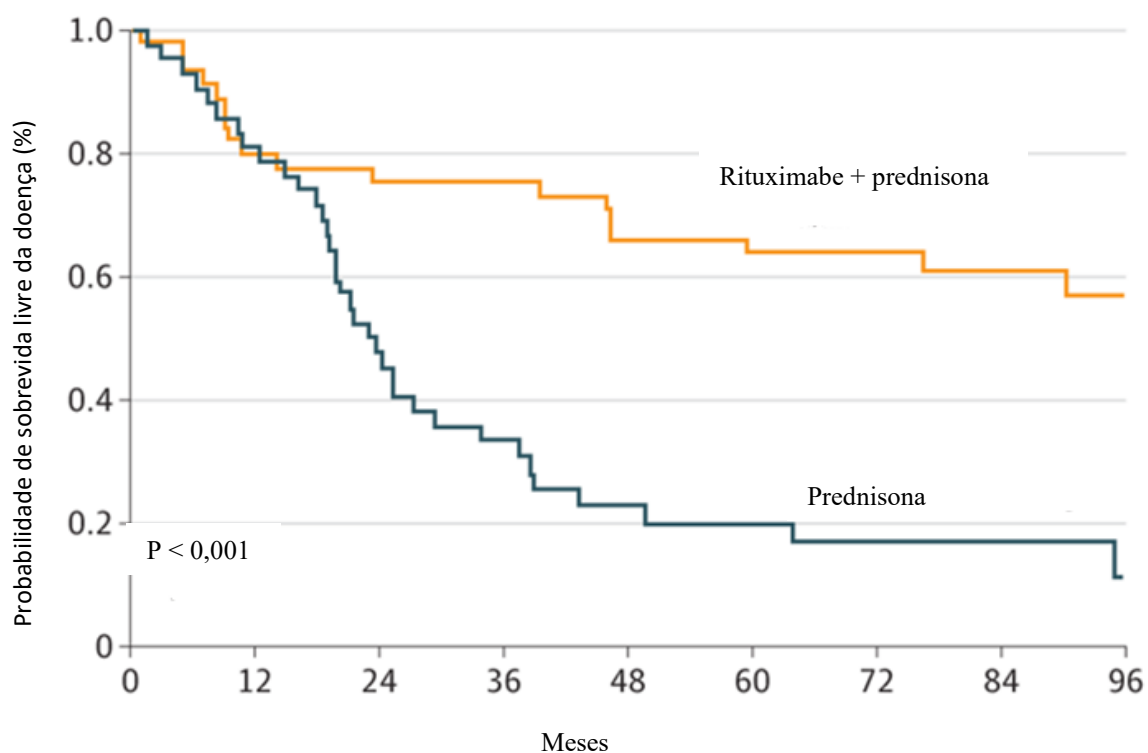
Fonte: Adaptado de Joly et al, 2017



Legenda: R = indica quando foram feitas infusões de rituximabe

Fonte: Adaptado de Joly et al, 2017

ANEXO II - ESTIMATIVAS DE KAPLAN-MEIER DA SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA (SLD) EM SETE ANOS



Número em risco	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Prednisona	45	36	34	34	28	27	26	17	10
Rituximabe + prednisona	43	34	20	24	8	7	6	5	1

Fonte: Adaptado de Tedbirt et al, 2024.

APÊNDICES

APÊNDICE I – INFORMAÇÕES SOBRE PATENTES DA TECNOLOGIA AVALIADA

Número do processo	25000.043815/2025-71
Demanda (tecnologia e condição clínica)	Rituximabe para o tratamento de pacientes com Pênfigo Vulgar (PV)
Autoria	Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS) Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)
Declaração de conflito de interesses	Sem conflito de interesses.

RESUMO EXECUTIVO

Foram identificadas diversas patentes relacionadas à tecnologia do rituximabe e seu uso terapêutico. Contudo, após análise do escopo das reivindicações e do objeto protegido, verificou-se que não foram identificadas barreiras patentárias que impeçam diretamente a exploração do princípio ativo em sua forma clássica. Nesse contexto, a incorporação do rituximabe para o tratamento da pênfigo vulgar (PV) no SUS não encontra, em princípio, entraves de propriedade intelectual que inviabilizem sua implementação no território nacional.

*Para mais informações, consultar o apêndice.

PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 02 de abril de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"rituximab\""]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) *INPI*: foi utilizado no campo "Contenha o Número do Pedido" o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

A análise das patentes vigentes (Tabela 1) demonstra que as proteções remanescentes concentram-se majoritariamente em formulações específicas (especialmente subcutâneas), tecnologias de aprimoramento molecular (como glicoengenharia do domínio Fc) e combinações terapêuticas, não recaindo sobre o uso do anticorpo em sua forma clássica intravenosa.

TABELA 1. Patentes vigentes para a tecnologia rituximabe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112012005017-6	Formulação farmacêutica estável e uso de uma formulação	F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)	10/09/2030	Formulação ^(a)
BR112012004697-7	Método para purificar um polipeptídeo compreendendo uma região ch2/ch3	GENENTECH, INC. (US)	01/09/2030	Processo ^(b)
BR112012029904-2	Métodos de purificação de anticorpos monoclonais	GENENTECH, INC. (US)	25/05/2031	Formulação ^(a) , Processo ^(b)
BR112013033350-2	Imunocitocina e composição farmacêutica	CYTUNE PHARMA (FR) / INSERM (FR)	22/06/2032	Produto (macromolécula) ^(d)
BR112014019825-0	Glicoengenharia quimioenzimática de anticorpos e fragmentos fc dos mesmos	UNIVERSITY OF MARYLAND, BALTIMORE (US)	11/02/2033	Processo ^(b)
BR112014028600-0	Formulações de suspensão compreendendo anticorpo monoclonal de alta concentração, seu método de preparação, seu uso e dispositivo para sua administração subcutânea, e método para produção de um artigo de fabricação	GENENTECH, INC. (US)	17/05/2033	Formulação ^(a)
BR112015026006-3	Uso de um composto em combinação com um fármaco imunomodulador imid [®] para tratamento ou prevenção de um câncer, composição farmacêutica e kit compreendendo os referidos compostos	SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (US)	16/04/2034	Combinação de medicamentos ^(c)
BR112016010271-1	Composição farmacêutica e uso de um anticorpo	ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP) / F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)	04/11/2034	Combinação de medicamentos ^(c)
BR112016014810-0	Antagonistas de fc α n e métodos de uso	THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (US) / ARGEXX BV (BE)	23/12/2034	Produto (macromolécula) ^(d)

Formulação^(a): Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. Processo^(b): Fabricação de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes (por exemplo, processos simples de purificação/cristalização). Combinação de medicamentos^(c) Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. Produto (Macromolécula)^(d): Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). **FONTE:** Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

Os documentos analisados mostram um conjunto robusto de patentes, destacando-se:

- i) BR112014028600-0, que protege formulações de anticorpos monoclonais de alta concentração para administração subcutânea, representando a principal limitação para versões modernas do rituximabe;
- ii) BR112014019825-0, que abrange tecnologias de glicoengenharia do domínio Fc, podendo impactar biossimilares com otimização funcional;
- iii) BR112016010271-1, que protege combinações terapêuticas de anticorpos anti-CD20 com inibidores de BTK, restringindo esquemas terapêuticos combinados.

As demais patentes identificadas apresentam escopo voltado a processos produtivos, plataformas biotecnológicas, engenharia de anticorpos ou aplicações específicas distintas, como terapias celulares ou outros alvos imunológicos, não configurando, em princípio, impedimento direto à exploração do rituximabe em sua forma clássica.

Adicionalmente, observa-se que as patentes historicamente associadas ao anticorpo anti-CD20 em si encontram-se expiradas ou em fase final de vigência, o que amplia a liberdade de exploração do princípio ativo no país, inclusive por meio de biossimilares já registrados na ANVISA.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 13 de abr. de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 13 de abr. de 2026.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 13 de abr. de 2026.

APÊNDICE II - EVENTOS ADVERSOS OCORRIDOS NO ESTUDO RITUX 3

Evento adverso	Rituximabe+ prednisona (n)	Prednisona isolada (n)
Distúrbios Endócrinos e Metabólicos		
-Síndrome de Cushing	6	8
-Diabetes mellitus (exigindo insulina)	0	2
-Insuficiência adrenal	0	1
-Distúrbio eletrolítico (hipocalemia com arritmia cardíaca)	0	1
Infecções		
-Pneumonia e infecções pulmonares	6	2
-Septicemia	1	0
-Artrite séptica	0	1
-Infecção urinária	0	1
-Herpes cutâneo grave	1	1
-Espondilodiscite (infecção na coluna)	0	0
-Coriorretinite (inflamação no olho)	0	1
Distúrbios Musculoesqueléticos e Ósseos		
-Miopatia	3	10
-Fraturas	4	3
-Osteonecrose de quadril	0	1
-Síndrome da cauda equina	0	1
-Ruptura do manguito rotador	1	0
Distúrbios Cardiovasculares		
-Embolia pulmonar	1	3
- Insuficiência cardíaca	1	1
-Trombose venosa profunda	1	1
- Angina	0	1
-Infarto do miocárdio	0	1
Distúrbios Neurológicos		
- Ataque isquêmico tranmsitório	0	1
-Acidente vascular cerebral	0	1
-Dor ciática	0	1
Distúrbios Psiquiátricos		
-Depressão	2	2
-Delírio	0	1
-Psicose	0	1
Outros Eventos Graves		
-Ganho de peso importante (>10 kg)	0	4
-Catarata	0	2
-Atrofia cutânea grave	2	0
-Citólise hepática	1	0
-Carcinoma de ouvido, nariz ou garganta	0	1

Fonte: Joly et al, 2017

APÊNDICE III – ESTIMATIVA DE CUSTOS DA AVALIAÇÃO CLÍNICA PRÉ-TRATAMENTO

Código SIGTAP	Item	Quantidade	Custo unitário	Custo total
03.01.01.007-2	Consulta dermatologista	1	R\$ 10,00	R\$ 28,00
03.01.01.007-2	Consulta oftalmologista	1	R\$ 10,00	R\$ 28,00
02.02.02.038-0	Hemograma	1	R\$ 4,11	R\$ 11,51
vários	Eletrólitos	1	R\$ 9,41	R\$ 26,35
vários	Função hepática	1	R\$ 18,53	R\$ 51,88
vários	Função renal	1	R\$ 78,74	R\$ 220,47
02.02.01.047-3	Glicemia	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18
02.02.01.050-3	Hemoglobina glicosilada	1	R\$ 7,86	R\$ 22,01
02.02.01.076-7	Vitamina D	1	R\$ 15,24	R\$ 42,67
vários	Lipídios	1	R\$ 8,87	R\$ 24,84
02.02.03.147-0	Sorologia Hepatite B	1	R\$ 18,55	R\$ 51,94
02.02.03.144-6	Sorologia Hepatite C	1	R\$ 18,55	R\$ 51,94
02.02.03.150-0	Sorologia HIV	1	R\$ 10,00	R\$ 28,00
02.02.03.111-0	Sorologia Sífilis	1	R\$ 2,83	R\$ 7,92
02.02.05.001-7	Urina	1	R\$ 3,70	R\$ 10,36
02.02.06.021-7	Teste de gravidez	1	R\$ 7,85	R\$ 21,98
02.04.03.015-3	Radiografia de tórax	1	R\$ 9,50	R\$ 26,60
02.04.06.002-8	Densitometria Óssea	2	R\$ 55,10	R\$ 308,56
TOTAL				R\$ 968,21

Eletrólitos: sódio, potássio, cloro, cálcio e magnésio.

Função hepática: TGO, TGP, Fosfatase alcalina, Gama GT, Bilirrubinas total e fração, Proteínas totais, TAP, Tempo de protombina.

Função renal: Creatinina, uréia, EAS, microalbuminúria e taxa de filtração glomerular.

Lipídios: colesterol total, LDL e HDL.

Fonte: Consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia

APÊNDICE IV – ESTIMATIVA DE CUSTOS DO TRATAMENTO COM PREDNISONA

Pressuposto: paciente de 70 Kg.

Pênfigo grave

Protocolo de desmame	Dose em mg	Nº de comprimidos	Custo
1.5 mg/kg/d x 1 mês	105	5 de 20mg + 1 de 5 mg	R\$ 33,60
1.25 mg/kg/d x 1 mês	87,5	4 de 20 mg + 2 de 5mg	R\$ 29,40
1.0 mg/kg/d x 1 mês	70	4 de 20 mg	R\$ 25,20
0.75 mg/kg/d x 1 mês	52,5	3 de 20 mg	R\$ 18,90
0.5 mg/kg/d x 3 meses	35	2 de 20 mg	R\$ 37,80
0.3 mg/kg/d x 3 meses	21	1 de 20 mg	R\$ 18,90
0.2 mg/kg/d x 4 meses	14	3 de 5 mg	R\$ 25,20
0.1 mg/kg/j x 4 meses	7	2 de 5 mg	R\$ 16,80
Total tratamento			R\$ 205,80

Pênfigo moderado

Protocolo de desmame	Dose em mg	Nº de comprimidos	Custo
1.0 mg/kg/d x 1 mês	70	4 de 20 mg	R\$ 25,20
0.75 mg/kg/d x 1 mês	52,5	3 de 20 mg	R\$ 18,90
0.5 mg/kg/d x 2 meses	35	2 de 20 mg	R\$ 25,20
0.3 mg/kg/d x 2 meses	21	1 de 20 mg	R\$ 12,60
0.2 mg/kg/d x 3 meses	14	3 de 5 mg	R\$ 18,90
0.1 mg/kg/j x 3 meses	7	2 de 5 mg	R\$ 12,60
Total tratamento			R\$ 113,40

Protocolo de tratamento do estudo RIRTUX 3.

Custo médio = R\$ 159,60

Custo da avaliação clínica pré-tratamento = R\$ 968,21

Custo médio tratamento no grupo prednisona = R\$ 1.127,81

APÊNDICE V – ESTIMATIVA DE CUSTOS DO TRATAMENTO COM RITUXIMABE + PREDNISONA

O protocolo de tratamento foi o do estudo RITUX 3. Os pacientes do grupo rituximab + prednisona receberam rituximab intravenoso em uma dose fixa de 1000 mg nos dias 1 e 14 após a randomização, e depois 500 mg nos meses 12 e 18.

Pressuposto: paciente de 70 Kg.

Pênfigo grave

Protocolo de desmame prednisona	Dose em mg	Nº de comprimidos	Custo
1 mg/kg/d x 1 mês	70	4 de 20 mg	R\$ 306,60
0.75 mg/kg/d x 1 mês	52,5	3 de 20 mg	R\$ 229,95
0.5 mg/kg/d x 1 mês	35	2 de 20 mg	R\$ 153,30
0.3 mg/kg/d x 1 mês	21	1 de 20 mg	R\$ 76,65
0.2 mg/kg/d x 1 mês	14	3 de 5 mg	R\$ 76,65
0.1 mg/kg/j x 1 mês	7	2 de 5 mg	R\$ 51,10
Total tratamento			R\$ 894,25

Custo da avaliação clínica pré-tratamento = R\$ 968,21

Custos com Rituximabe

Frasco-ampola de 500 mg = R\$ 1.042,09 (MIN. R\$ 666,68; MÁX. R\$ 1.417,5 [(preço CGATS)])

Tratamento prevê 2.000mg de rituximabe (4 frascos): **R\$ 4.168,36**

Custo total pênfigo grave = R\$ 894,25 + R\$ 4.168,36 + 968,21 = R\$ 6.030,82

Pênfigo moderado

Protocolo de desmame prednisona	Dose em mg	Nº de comprimidos	Custo
0.5 mg/kg/d x 1 mês	35	2 de 20 mg	R\$ 153,30
0.3 mg/kg/d x 1 mês	21	1 de 20 mg	R\$ 76,65
0.2 mg/kg/d x 1 mês	14	3 de 5 mg	R\$ 76,65
Total tratamento			R\$ 306,60

Custo da avaliação clínica pré-tratamento = R\$ 968,21

Custos com Rituximabe

Frasco-ampola de 500 mg = R\$ 1.042,09 (MIN. R\$ 666,68; MÁX. R\$ 1.417,5 [(preço CGATS)])

Tratamento prevê 2.000mg de rituximabe (4 frascos): **R\$ 4.168,36**

Custo total pênfigo grave = R\$ 306,60 + R\$ 4.168,36 + 968,21 = R\$ 5.443,26

Custo médio do tratamento com rituximabe + prednisona = R\$ 5.736,91

Aplicando os mesmos cálculos para valores máximo e mínimo de custo temos: limite inferior: R\$ 4,235,27 e limite superior R\$ 7.238,55 (análise de sensibilidade)

Custos com recidiva:

Tratamento com prednisona R\$ 159,60 (Apêndice III)

Tratamento com rituximabe (dose de 1000 mg, conforme estudo RITUX 3) **R\$ 2.084,18**

APÊNDICE VI – ESTIMATIVA DE CUSTOS DO TRATAMENTO COM OUTROS MEDICAMENTOS (3ª LINHA)

PV moderado		PV grave	
Medicamento	dose	Medicamento	dose
Prednisona	1mg/kg/dia	Prednisona	1-1,5mg/kg/dia
Azatioprina	3mg/kg/dia	Metilprednisolona	1g/ dia por 3 dias
Micofenolato de mofetila	1 a 3g/ dia (6 a 8 semanas)	Azatioprina	3mg/kg/dia
Rituximabe	1000 e 500 mg	Micofenolato de mofetila	1 a 3g/ dia (6 a 8 semanas)
		Rituximabe	1000 e 500 mg
		Imunoglobulina intravenosa	0,4mg/kg por 5 dias

Custo unitário dos medicamentos em consulta ao BPS em 02 de abril de 2026.

Medicamento	média	mediana	minimo	máximo
Prednisona 5 mg comprimido	R\$ 0,09	R\$ 0,07	R\$ 0,05	R\$ 1,01
Prednisona 20 mg comprimido	R\$ 0,15	R\$ 0,21	R\$ 0,03	R\$ 1,72
Azatioprina 50 mg comp	R\$ 0,91	R\$ 0,78	R\$ 0,06	R\$ 5,96
Micofenolato de mofetila 500 mg comprimido	R\$ 5,51	R\$ 5,10	R\$ 0,68	R\$ 24,27
Metilprednisolona 500 mg F/A	R\$ 23,31	R\$ 21,87	R\$ 11,52	R\$ 43,70
Imunoglobulina	R\$ 2.138,25	R\$ 2.065,00	R\$ 296,00	R\$ 3.886,80

Custos com outros medicamentos (3ª linha de opção terapêutica)

Medicamento	PV moderado	PV grave	Média
Prednisona	R\$ 113,4	R\$ 205,8	R\$ 159,6
Prednisona + azatioprina	R\$ 1.236,60	R\$ 1.890,60	R\$ 1563,6
Prednisona+ micofenolato	R\$ 1.337,40	R\$ 1.429,80	R\$ 1.383,60
Prednisona + metilprednisolona	R\$ 661,62	R\$ 754,02	R\$ 707,82
prednisona +Imunoglobulina	R\$ 11.133,40	R\$ 11.225,80	R\$ 11179,6
Custo médio das demais opções terapêuticas (3ª linha) em 2 anos			R\$ 3.708,66
Custo médio das demais opções terapêuticas (3ª linha) em 1 ano			R\$ 1.854,33

Os custos foram estimados para 12 e 18 meses conforme gravidade da doença e protocolo do estudo RITUX 3. Pressuposto: custo total para 2 anos em média.

