

Nota Técnica – 34/2022

Data: 01/06/2022

Tecnologia em Avaliação: Rituximabe para Pênfigo vulgar

Sumário

1. Demanda.....	1
3. Pergunta estruturada	3
4. Descrição da tecnologia solicitada.....	3
5. Regulação sanitária	3
6. Sobre a doença	4
7. Evidências enviadas e recuperadas na busca	5
8. Aplicabilidade	8
9. Recomendações.....	9
10. Referências	10

1. Demanda

Solicitante informa que outras opções ao quadro clínico atual seriam a imunoglobulina venosa humana ou plasmaférese.

2. Contexto

Dados clínicos extraídos da evolução de 31/05/2022, registrada em prontuário eletrônico.

SITUAÇÃO:

1. *Pênfigo vulgar mucocutâneo em atividade + infecção secundária de lesões*

- *Apresentação: aumento de número, extensão e secreção em lesões, episódios subfebris, leucocitose*

- *ATB: Amoxicilina+Clavulanato 1g 8/8h EV (20/05 - 25/05)*

- *Iniciada ciclofosfamida em 16/05/2022*

HMA: paciente encaminhado do ambulatório de dermatologia-HC devido a piora subaguda de quadro de pênfigo (desde dez/21 quando foi reduzida dose de corticoide sistêmico), com melhora parcial após uso de corticoide tópico (betametasona pomada). Durante esse período fez uso de Ciprofloxacino duas vezes (por 7 e 10 dias) e de Metronidazol por 10 dias (cessou uso há 2 semanas).

HPP: Pênfigo vulgar diagnosticado em 2016 com internação apenas na ocasião do diagnóstico

> *Em acompanhamento na Dermatologia-HC desde 2019*

> *Pulso de Ciclofosfamida em abril/22*

Refere intolerância gastrointestinal à Azatioprina.

Medicamentos de uso domiciliar: Dapsona 150mg MID, Prednisona 30mg MID (aumento de dose há 1 mês de 20-25 para 30mg/dia), Ciclofosfamida 50mg BID (início em 16/05/22).

Exame pela Dermatologia: Placas erodidas e exulceradas com superfície crostosa e seca, ausência de exsudato acometendo tronco superior, MMSS, dorso e abdome. Acometimento de dorso dos pés, lesão moderadamente úmida com bolha flácida e erodida. Acometimento concomitante de dorso de mãos, pavilhão auricular e periocular (piora a esquerda). Nikolski negativo.

IMPRESSÃO:

- *Pênfigo vulgar mucocutâneo exacerbado com infecção secundária tratada*

- *Mantenho imunossupressores conforme dose domiciliar.*

- *Em acompanhamento pela Dermatologia:*

> *Sugerimos tentar início de Rituximabe dose de indução nesta internação e, em caso de indisponibilidade, pulso de metilprednisolona*
> *em processo de solicitação de Rituximabe no hospital.*

3. Pergunta estruturada

P – População – Pênfigo vulgar refratário a corticoide, dapsona e ciclofosfamida;

I – Intervenção - Rituximabe

C – Comparador – pulsoterapia com metilprednisolona

O – Outcomes (desfechos) –melhora das lesões; qualidade de vida; eventos adversos

Pergunta descritiva: O Rituximabe, em contexto de pênfigo vulgar refratário a corticoide, dapsona e ciclofosfamida, se comparado à pulsoterapia com metilprednisolona, leva à melhor controle da doença e qualidade de vida?

4. Descrição da tecnologia solicitada

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo / humano) que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. O antígeno está presente em mais que 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Após ligação com o anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado da membrana celular para o ambiente. O antígeno CD20 não circula no plasma como antígeno livre e, portanto, não compete pela ligação com anticorpos.

Rituximabe liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Possíveis mecanismos para a lise celular são: citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e indução de apoptose. Os estudos in vitro demonstraram que o rituximabe sensibiliza linhagens celulares do linfoma B humano resistentes a quimioterápicos para os efeitos citotóxicos de alguns desses agentes quimioterápicos.¹

5. Regulação sanitária

Rituximabe Possui Registro ANVISA: 101000548 válido (06/2028) ⁱ

ⁱ <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000548> Consulta em 31/05/2022

Está indicado para o tratamento de pacientes com pênfigo vulgar (PV) moderado a grave.

Conforme bula registrada na ANVISA, Rituximabe é indicado para: ⁱ

Linfoma não Hodgkin

Artrite reumatoide

Leucemia linfóide crônica

Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM)

Pênfigo vulgar

6. Sobre a doença(1),(2)

Pênfigos são doenças bolhosas autoimunes raras, potencialmente fatais, das membranas mucosas e da pele. Se caracteriza pela acantólise epidérmica (separação dos queratinócitos) que resulta em bolhas e erosões, além da presença de autoanticorpos para proteínas epidérmicas específicas (mais comumente desmogleínas) necessárias para a adesão da pele.

O pênfigo vulgar (PV) é a variante mais comum, representando cerca de 60%-90% de todos os casos e é caracterizado pelo envolvimento das mucosas (erosões orofaríngeas, nasais, esofágicas e genitais) bolhas flácidas, erosões e crostas da pele, associado a anticorpos séricos contra desmogleína (Dsg3).

Outras formas conhecidas são: pênfigo foliáceo, responsável por 10%-30% dos casos, sem envolvimento da mucosa; pênfigo eritematoso, se apresenta clinicamente como uma sobreposição com lúpus eritematoso e pênfigo foliáceo; tipo selvagem, uma forma grave de pênfigo foliáceo endêmico encontrado no Brasil; pênfigo paraneoplásico, responsável por cerca de 5% dos casos e geralmente é caracterizado por estomatite grave da língua e associação com malignidade, geralmente leucemia ou linfoma; pênfigo IgA, responsável por < 3% dos casos, caracterizado por pústulas flácidas, erosões anulares, crostas e placas eritematosas; pênfigo herpetiforme, responsável por < 3% dos casos, caracterizado por vesículas pruriginosas, pápulas, eritema e lesões urticariformes no tronco e extremidades proximais e o pênfigo induzido por drogas.

Os corticoides são considerados a base do tratamento para se obter uma resposta rápida e remissão dos sintomas, caracterizado pela ausência de novas lesões e início da cicatrização das lesões existentes. Os agentes poupadores de corticosteróides de primeira linha para pênfigo incluem azatioprina e micofenolato mofetil, a ciclofosfamida pode ser considerada para pênfigo refratário que não responde a outros tratamentos ou imunossupressores, mas o uso é limitado pela gravidade dos potenciais efeitos adversos.

Por ser o pênfigo um distúrbio autoimune causado por autoanticorpos, o rituximabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno CD20 em linfócitos B, vem sendo utilizado no tratamento para pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo. Os

efeitos imunológicos do rituximabe que contribuem para seu benefício no pênfigo podem ser complexos; a depleção de células B de longa duração após o tratamento com rituximabe pode ser um fator significativo. Achados adicionais durante a terapia com rituximabe que podem estar envolvidos no efeito do tratamento incluem um declínio preferencial nos autoanticorpos em comparação com anticorpos específicos de patógenos (potencialmente devido a um efeito diferente do rituximabe em células plasmáticas autorreativas e específicas de patógenos) e um declínio em linfócitos T CD4+ autorreativo (um possível efeito indireto da depleção de células B).

7. Evidências enviadas e recuperadas na busca

7.1. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris (3)

Baseado em estudo randomizado com 135 adultos \leq 75 anos (idade mediana de 48 anos, 53% mulheres) com pênfigo vulgar moderado a grave (escore de atividade do Índice de Área da Doença do Pênfigo [PDAI] \geq 15 pontos) foram randomizados para rituximabe 1.000 mg IV nos dias 1, 15, 168 e 182 vs. micofenolato de mofetil 2 g por via oral uma vez ao dia por 52 semanas.

Ambos os grupos receberam glicocorticóides (prednisona ou equivalente) começando com 60-80 mg por via oral uma vez ao dia, com objetivo de descontinuação na semana 24.

A atividade da doença foi avaliada usando PDAI (intervalo de pontuação 0-250 pontos, com pontuações mais altas indicando maior gravidade da doença).

O desfecho primário avaliado foi remissão completa sustentada definida como lesões cicatrizadas e sem novas lesões ativas (pontuação de atividade PDAI 0 pontos) por \geq 16 semanas sem glicocorticoides. A qualidade de vida foi avaliada usando o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (variação de pontuação de 0 a 30 pontos, com pontuações mais altas indicando maior prejuízo na qualidade de vida).

Resultado:

A pontuação PDAI basal média foi de 24,9 pontos no grupo de rituximabe versus 23,4 pontos no grupo de micofenolato de mofetil;

99% dos pacientes do grupo rituximabe e 85% dos pacientes do grupo micofenolato mofetil completaram o tratamento;

92,6% foram incluídos na análise de intenção de tratar modificada.

Comparando rituximabe vs. micofenolato mofetil em 52 semanas:

- Remissão completa sustentada em 40% vs. 10% ($p < 0,001$, NNT 3,3)
- Surtos totais da doença 6 vs. 44 ($p < 0,001$)
- Dose cumulativa média de glicocorticóide 3.545 mg vs. 5.140 mg ($p < 0,001$)
- Melhora média na pontuação DLQI 8,87 pontos vs. 6 pontos ($p = 0,001$)

Eventos adversos (nenhum valor de p relatado):

- Qualquer evento adverso em 85% vs. 88%
- Eventos adversos graves em 22% vs. 15%
- Reação no local de infusão em 22% vs. 9%
- Reação grave no local de infusão em 4% vs. 1%
- Infecção em 63% vs. 54%
- Infecção grave em 9% vs. 6%
- Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos em 9% vs. 9%

os eventos adversos mais comuns foram reações relacionadas à infusão, cefaleia, linfopenia e infecção do trato respiratório superior no grupo rituximabe, e diarreia e nasofaringite no grupo micofenolato mofetil.

O rituximabe aumentou a remissão completa sustentada em 1 ano em comparação com o micofenolato de mofetil em adultos com pênfigo vulgar moderado a grave.

7.2. 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 (4)

Baseado em estudo randomizado sem cegamento.

- 90 pacientes com idade entre 18-80 anos com diagnóstico recente de pênfigo vulgar ou pênfigo foliáceo moderado a grave foram randomizados para rituximabe mais prednisona versus prednisona isolada e acompanhados por uma média de 729 dias; 82% tinham pênfigo vulgar.
- O grupo rituximabe mais prednisona recebeu rituximabe 1.000 mg IV nos dias 1 e 14 e 500 mg IV aos 12 e 18 meses, além de prednisona 0,5-1 mg/kg/dia por via oral por 1 mês com redução gradual e descontinuação após 3-6 meses, o

grupo de prednisona isolada recebeu prednisona 1-1,5 mg/kg/dia por via oral por 1 mês com redução gradual e descontinuação após 12-18 meses.

O desfecho primário foi a remissão completa em 24 meses definida como ausência de lesões novas ou estabelecidas após a descontinuação de corticosteroides por ≥ 2 meses; 16% desistiram do estudo, mas todos os pacientes incluídos na análise.

Comparando rituximabe mais prednisona vs. prednisona sozinha:

- Remissão completa em 24 meses em 89% vs. 34% ($p < 0,0001$, NNT 2);
- Duração cumulativa mediana da remissão completa sem terapia 446 dias vs. 62 dias ($p < 0,0001$);
- Recaída em 24 meses em 24% vs. 45% ($p < 0,05$, NNT 5);
- Sobrevida livre de doença em 2 anos em 75,4% vs. 36,7% ($p = 0,0191$, NNT 3);
- Resultados consistentes para desfecho primário no subgrupo com pênfigo vulgar;
- Rituximabe mais prednisona associado foi associado à melhora da qualidade de vida ($p < 0,05$)

Mais eventos adversos de grau 3-4 relatados no grupo de prednisona isolada ($p = 0,0021$); os eventos mais comuns foram diabetes e distúrbios endócrinos (cerca de 21% em ambos os grupos), distúrbios cardiovasculares (11% com rituximabe e 13% com prednisona isoladamente) e miopatia (11% com rituximabe versus 19% com prednisona isolada).

Eventos adversos de grau 3-4 que podem ser mais comuns com rituximabe incluem pneumonia (11% com rituximabe versus 2% com prednisona isolada) e distúrbios ósseos (19% com rituximabe versus 9% com prednisona isolada). Nenhuma morte relatada.

O tratamento de primeira linha com rituximabe mais prednisona de curto prazo pode melhorar a remissão completa em comparação com altas doses de prednisona em pacientes com pênfigo vulgar ou pênfigo foliáceo moderado a grave.

Séries de caso apontam que o rituximabe sozinho ou em combinação com outros medicamentos seria eficaz em casos refratários:

Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial(5)

Baseado em 3 séries de casos.

O uso do rituximabe 375 mg/m² IV semanalmente por 4 semanas mais prednisolona oral induziu melhora acentuada em 40 de 45 pacientes com pênfigo vulgar que não responderam aos tratamentos convencionais. Houve recaída em 52,5% dos pacientes após média de 8 meses; 47,5% dos pacientes permaneciam em remissão no acompanhamento médio de 12 meses. Todas as reações adversas foram bem controladas, exceto paciente que evoluiu para óbito por abscesso pulmonar.

A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus (6)

O uso do rituximabe 375 mg/m² IV semanalmente por 4 semanas induziu a remissão completa em 86% de 21 pacientes com pênfigo que não responderam aos corticosteroides. Recaída ocorreu em 43% dos pacientes após média de 19 meses; 86% dos pacientes estavam livres de doença no seguimento médio de 34 meses. Os efeitos colaterais potencialmente graves incluíram 1 caso de pielonefrite aos 12 meses e 1 caso fatal de septicemia aos 18 meses em paciente com diminuição profunda no número de linfócitos B circulantes.

Realizada busca no PubMed em 31/05/2022, com os descritores abaixo. Identificados 8 estudos, nenhum incluído.

("refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields]) AND ("pemphigus"[MeSH Terms] OR "pemphigus"[All Fields] OR ("pemphigus"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "pemphigus vulgaris"[All Fields]) AND ("rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields] OR "rituximab s"[All Fields]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]).

8. Aplicabilidade

O medicamento tem registro ANVISA, a indicação pleiteada é prevista em bula.

No HC-UFMG está padronizado como medicamento de uso restrito para Linfoma Difuso de Células B e Linfoma Folicular, ambos CD20+, com repasse das medicações pela MS via SES-MG para tais indicações e rejeição pós transplante renal e cardíaco com processo de aquisição vigente e em estoque.

Não foi informada AIH atrelada ao paciente.

Solicitados 4 frascos de 500mg.

Custo (possivelmente, em caso de deferimento, serão utilizados os remanescentes do antigo fornecedor, totalizando um custo de R\$ 10.870,00):

QUANTIDADE EM ESTOQUE	QUANTIDADE A SER ADQUIRIDA	PREÇO UNITÁRIO	VALOR MENSAL
9 frascos marca Vivaxxia (antigo fornecedor)	4 frascos	Vivaxxia: R\$2.717,50	R\$10.870,00
5 frascos marca Truxima (novo fornecedor)		Truxima: R\$1.600,00	R\$6.400,00
OBSERVAÇÃO CAF			
Medicamento com processo de aquisição vigente e em estoque.			

Cabe ressaltar que os tratamentos alternativos seriam plasmaférese (com custo superior ao do rituximabe) ou imunoglobulina, também de alto custo e atualmente indisponível na instituição.

9. Recomendações

O rituximabe apresenta clara superioridade aos tratamentos comparadores (com corticoides e/ou imunossuppressores) para tratamento inicial de pênfigo vulgar. Os dois principais estudos que fundamentam tal superioridade têm baixo e moderado risco de viés, respectivamente, e ambos apresentam medidas de impacto significativas (e.g. NNT ~2 ou 3 para remissão completa e sustentada em 2 anos). Tratam-se, entretanto, de evidências indiretas ao caso em pauta, que se refere ao uso de rituximabe para pênfigo vulgar refratário, situação clínica que, em séries de casos, também apresentou boas taxas de resposta.

No contexto deste paciente, conforme informado no relatório médico, há refratariedade ao uso de corticoide, dapsona e ciclofosfamida, com intolerância medicamentosa à azatioprina e tratamentos alternativos ao rituximabe, plasmaférese ou imunoglobulina humana, seriam de custo, comparável ou maior ao pleiteado.

O rituximabe possui indicação em bula para a solicitação pleiteada, há medicamento em estoque, com custo total do tratamento estimado em R\$ 10.870,00 (Vivaxxia®).

10. Referências

1. <https://www.dynamed.com/condition/pemphigus#GUID-3755CDE3-6085-4B6A-969B-14E0FF73474D> A em 31/05/2022. Pemphigus. DynaMed.
2. Michael Hertl RE. Management of refractory pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. UpToDate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Apr 2022 | This Top last Updat Mar 05, 2020.
3. Werth VP, Joly P, Mimouni D, Maverakis E, Caux F, Lehane P, et al. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris. N Engl J Med [Internet]. 2021 Jun 17;384(24):2295–305. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028564>
4. 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. Lancet [Internet]. 2017 May;389(10083):2031–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617300703>
5. Kamran B, Maryam D, Somayeh K, Mostafa M, Mahsa H, Cheyda C-D. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. Int J Dermatol [Internet]. 2013 Jul;52(7):862–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2012.5847.x>
6. Joly P, Mouquet H, Roujeau J-C, D’Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A Single Cycle of Rituximab for the Treatment of Severe Pemphigus. N Engl J Med [Internet]. 2007 Aug 9;357(6):545–52. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa067752>