



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 023-DETS-IETSI-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB MÁS CORTICOIDES SISTÉMICOS EN PACIENTES ADULTOS CON PÉNFIGO VULGAR MODERADO A SEVERO REFRACTARIO O NO TRIBUTARIO A TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON AGENTES INMUNOSUPRESORES MÁS CORTICOIDES SISTÉMICOS



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mayo, 2022



EQUIPO REDACTOR



1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Matilde Noemí Corante Zambrano - equipo técnico revisor, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Celia Moisés Alfaro – médica dermatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

La consultora en aspectos clínicos y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de rituximab más corticoides sistémicos en pacientes adultos con pénfigo vulgar moderado a severo refractario o no tributario a tratamiento convencional con agentes inmunosupresores y corticoides sistémicos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución N°111-IETSI-ESSALUD-2021 del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes adultos con pénfigo vulgar refractario a tratamiento convencional, en adyuvancia a corticoides sistémicos. Así, los siguientes médicos especialistas de la institución : Cindy Rodríguez Arbi, Juan Cavero Guardamino, José Catacora Cama, y Edward Alca Villarroel (médicos dermatólogos del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara); María Pajuelo Levano, Adeliza Manrique Vera, y Celia Moisés Alfaro (médicos dermatólogos del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati) enviaron al IETSI las solicitudes de aprobación de uso del producto farmacéutico rituximab no incluido en Petitorio Farmacológico de EsSalud siguiendo la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2016.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Celia Moisés Alfaro, médica dermatóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con pénfigo vulgar moderado a severo refractario ^a o no tributario ^b a tratamiento convencional con corticoides sistémicos y agentes inmunosupresores adyuvantes (azatioprina y micofenolato de mofetilo)
I	Rituximab EV más dosis bajas de corticoides sistémicos
C	Mejor terapia de soporte ^c
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Remisión de la enfermedad^d 3. Recaída de la enfermedad^e 4. Calidad de vida 5. Eventos adversos

^a La refractariedad o fracaso de la terapia se define como el desarrollo continuo de nuevas lesiones, extensión continua de lesiones antiguas o fracaso en la curación de las lesiones establecidas a pesar de 3 semanas de prednisona 1.5 mg/kg por día, o equivalente, o a pesar de 12 semanas de azatioprina 2.5 mg/kg por día o micofenolato de mofetilo 1.5 g dos veces al día (Harman et al. 2017; Murrell et al. 2008).

^b Por intolerancia o contraindicación.

^c Corticoides sistémicos con o sin inmunosupresores adyuvantes (ciclosporina), según la condición del paciente.

^d La remisión de la enfermedad se define como la ausencia de lesiones nuevas o establecidas mientras el paciente está sin corticoides sistémicos durante al menos 2 meses (Joly et al. 2017; Murrell et al. 2008).

^e La recaída de la enfermedad se define por la aparición de 3 o más lesiones nuevas al mes que no curan espontáneamente en 1 semana, o por la extensión de lesiones establecidas, en un paciente que ha logrado el control de la enfermedad (Murrell et al. 2008).

II. ASPECTOS GENERALES



El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad autoinmune poco común, caracterizada por la presencia de ampollas intraepidérmicas extensas en las membranas mucosas y la piel. A nivel mundial, se han informado tasas de incidencia anual de entre 0.1 y 0.5 por 100,000 personas (M. Hertl and Sitaru 2022).

El PV se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos IgG dirigidos contra cadherinas dependientes de calcio: la desmogleína 3 y la desmogleína 1. La acantólisis (pérdida de la adhesión intercelular con formación consiguiente de ampollas epidérmicas) es el resultado de la inhibición de la función de las desmogleínas por la unión a los autoanticuerpos IgG que causa un descenso de la adhesión intercelular (M. Hertl and Sitaru 2022). El diagnóstico del PV se realiza por biopsia cutánea con pruebas de inmunofluorescencia y ensayo inmunoadsorbente (ELISA) (M. Hertl and Sitaru 2022).

Las ampollas flácidas, que son las lesiones primarias del PV, causan erosiones generalizadas y dolorosas en la piel, la boca y otras mucosas. Alrededor de la mitad de los pacientes tienen sólo erosiones orales, que se rompen y quedan como lesiones crónicas, dolorosas durante períodos variables. A menudo, las lesiones orales preceden a la afectación cutánea. Son frecuentes la disfagia y las dificultades para alimentarse porque las lesiones también pueden ocurrir en la porción superior del esófago (M. Hertl and Sitaru 2022).



La base del tratamiento del PV son los corticoides sistémicos. Estos se administran generalmente en combinación con agentes inmunosupresores adyuvantes, como azatioprina y micofenolato de mofetilo, en un intento de reducir la necesidad de corticoides y así minimizar los efectos indeseables de su uso prolongado. En casos de enfermedad refractaria, comúnmente se utilizan intervenciones como inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida y ciclosporina (Gregoriou et al. 2015; M. Hertl and Eming 2022).



El objetivo del tratamiento del PV es inducir y mantener la remisión mientras se minimizan los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Una vez en remisión, es importante determinar la dosis mínima de medicación necesaria para controlar la enfermedad, ya que tanto el uso prolongado de corticoides como de agentes inmunosupresores puede aumentar el riesgo de otros problemas médicos (Gregoriou et al. 2015).

En EsSalud, los pacientes con PV moderado a severo refractario o no tributario a corticoides sistémicos más azatioprina o micofenolato de mofetilo, generalmente son tratados con la mejor terapia de soporte que consiste en continuar con corticoides



sistémicos con o sin ciclosporina¹. Considerando que el tratamiento adyuvante con ciclosporina carece de evidencia sólida que sustente su uso (Harman et al. 2017), y, además, es utilizado fuera de etiqueta como último recurso ante la ausencia de otras alternativas, el IETSI concluyó que existe una necesidad médica insatisfecha de agentes adyuvantes que aumenten la tasa de remisión completa y a la vez reduzcan las dosis acumuladas de corticoides y los eventos adversos del tratamiento.

Así, el IETSI recibió múltiples solicitudes para evaluar el uso de rituximab como alternativa de tratamiento en pacientes con PV moderado a severo refractario o no tributario a corticoides sistémicos más agentes inmunosupresores. Al respecto, los especialistas argumentan que rituximab cuenta con un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3 (Joly et al. 2017) que avala su uso en la población objetivo de la presente evaluación y que demuestra que rituximab, en combinación con prednisona, tiene superior eficacia y seguridad frente a prednisona sola, en términos de tasa de remisión completa, duración de la remisión completa, tasa de recaída, ahorro de corticoides, calidad de vida y eventos adversos (EA). Adicionalmente, describen que sin el uso de rituximab la evolución clínica del paciente es desfavorable, con persistencia indefinida de la enfermedad activa, riesgo de mortalidad por infecciones por patógenos resistentes secundaria a inmunosupresión crónica, y daño irreversible en distintos órganos debido a la corticoterapia a dosis altas (fracturas vertebrales, cataratas, retinopatía y nefropatía diabética e hipertensiva).



Rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes con PV de moderado a grave. El nombre comercial del biológico de referencia es Mabthera (Roche), y en la actualidad se cuenta también con biosimilares. La dosis recomendada de rituximab es de 1000 mg administrada en forma de perfusión intravenosa (IV) seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión IV de 1000 mg en combinación con un ciclo gradual de corticoides. Además, se debe administrar en mantenimiento una perfusión de 500 mg IV en los meses 12 y 18 y después cada 6 meses si fuera necesario, basándose en la evaluación clínica.

La Tabla 2 muestra los registros sanitarios vigentes de rituximab (Mabthera) en Perú (DIGEMID - MINSa 2022).

Tabla 2. Registros sanitarios vigentes de rituximab (Mabthera) en Perú.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Titular
1	BE00614	Mabthera 100 mg/10 ml	Roche Farma (Peru) S.A.
2	BE00668	Mabthera 500 mg/50 ml	Roche Farma (Peru) S.A.
3	BE01025	Mabthera 100 mg/10 ml	Roche Farma (Peru) S.A.
4	BE01026	Mabthera 500 mg/50 ml	Roche Farma (Peru) S.A.

¹ La ciclosporina está incluida en la lista de agentes inmunosupresores descrita en el PNUME (MINSa 2018).

La Tabla 3 muestra los registros sanitarios vigentes de los biosimilares de rituximab en Perú (DIGEMID - MINSA 2022).



Tabla 3. Registros sanitarios vigentes de los biosimilares de rituximab en Perú².

Nº	Registro sanitario	Nombre	Titular
1	BE01105	Rilast 500 500 mg /50 ml	Seven Pharma S.A.C.
2	BE01106	Zaytux 100mg/10 ml	Perulab S.A.
3	BE01107	Zaytux 500 mg/50 ml	Perulab S.A.
4	BE01117	Truxima 100 mg/10 ml	Celltrion Healthcare Peru S.A.C.
5	BE01118	Truxima 500 mg/50 ml	Celltrion Healthcare Peru S.A.C.
6	BE01211	Rixathon 100mg/10ml	Novartis Biosciences Peru S.A.
7	BE01212	Rixathon 500mg/5ml	Novartis Biosciences Peru S.A.

La Tabla 4 muestra los costos estimados del tratamiento con rituximab por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento.

Tabla 4. Costos del tratamiento con rituximab por paciente

Tratamiento	Precio/unidad ^a	Dosis recomendada	Costo del tratamiento
Rilast 500 500 mg /50 ml	S/ 640.00	1000 mg de rituximab intravenoso los días 0 y 14, y 500 mg los meses 12 y 18	S/ 3,840.00
Zaytux 500 mg/50 ml	S/ 798.00		S/ 4,788.00
Truxima 500 mg/50 ml	S/ 1,600.00		S/ 9,600.00

^a Sistema Informático SAP - EsSalud, 2022 (Sistema SAP - EsSalud 2022)




El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de rituximab más corticoides sistémicos en pacientes adultos con PV moderado a severo refractario o no tributario a tratamiento convencional con agentes inmunosupresores (azatioprina y micofenolato de mofetilo) más corticoides sistémicos.


² La DIGEMID reconoce esta lista de medicamentos como productos biológicos similares de rituximab. Según la DIGEMID, y con base en el Decreto Supremo N° 013-2016/SA "Reglamento que regula la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que optan por la vía de la Similitud", un producto biológico similar es un producto que en términos de calidad, seguridad y eficacia es similar a un producto biológico de referencia.

III. METODOLOGÍA


A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en dermatología, tales como: la American Academy of Dermatology (AAD), la British Association of Dermatologists (BAD), la European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) y la International Pemphigus and Pemphigoid Foundation (IPPF). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y de la International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.



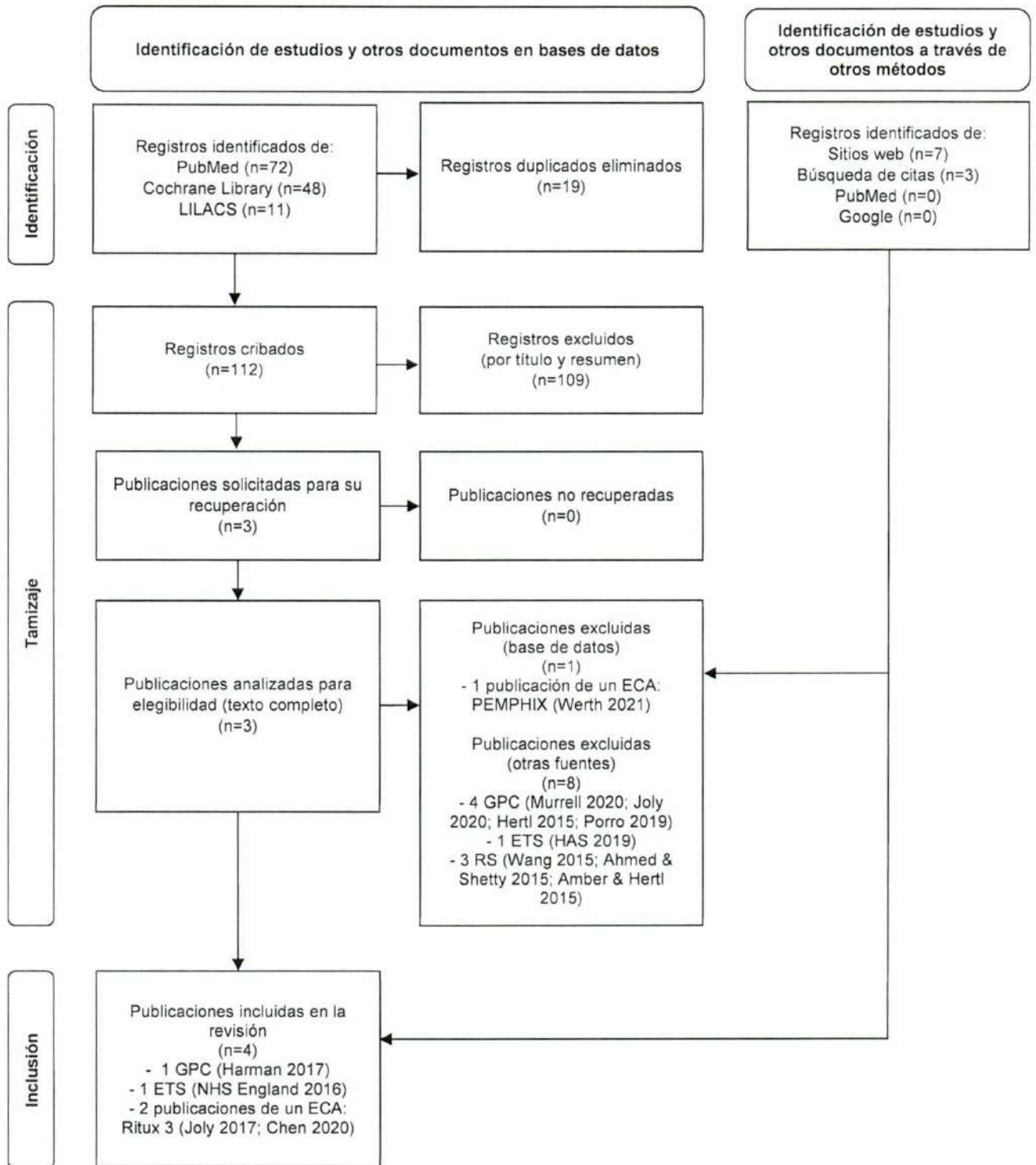
Inicialmente, la búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ECA y estudios observacionales que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Dada la ausencia de ECA y estudios observacionales que respondieran a la PICO de interés, se optó por incluir al ECA pivotal de rituximab en PV (Ritux 3). Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, la series y reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.



La selección de evidencia fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores, de manera independiente, y consistió en la revisión de los títulos y resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/>), que permitió preseleccionar los estudios. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios preseleccionados en la primera fase (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71.

La búsqueda de literatura permitió identificar cuatro publicaciones: una GPC realizada por la BAD (Harman et al. 2017); una ETS elaborada por el Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) de Inglaterra (NHS England 2016); y dos publicaciones del ECA Ritux 3 (Joly et al. 2017; Chen et al. 2020).



V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA


La guía de la BAD recomienda el uso de rituximab más corticoides sistémicos en los pacientes con PV intolerantes o refractarios al tratamiento convencional con corticoides sistémicos más inmunosupresión adyuvante (nivel de evidencia 1+: ECA con bajo riesgo de sesgo; fuerza de recomendación B: evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1+). Según los autores, las ventajas de rituximab son su efectividad y efecto duradero, y sus desventajas son el costo, el riesgo de infección y las reacciones de infusión. Entre los efectos secundarios de rituximab, se describen el riesgo de reactivación de la hepatitis B, el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva por el virus JC, hipogammaglobulinemia (raro), neutropenia de aparición tardía, y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Además, se refiere que las reacciones a la infusión son generalmente leves y que la anafilaxia es rara.




La recomendación de rituximab realizada por la BAD en la población objetivo de la presente evaluación se basa en la evidencia del ECA Ritux 3 (Joly et al. 2017) y dos revisiones sistemáticas de series y reportes de casos (Wang et al. 2015; Ahmed and Shetty 2015). En ese aspecto, es importante mencionar que el ECA Ritux 3 se realizó en un contexto de primera línea, por lo que los autores extrapolaron los resultados de este estudio a una población refractaria al tratamiento convencional. Según lo descrito por los autores, el ECA Ritux 3 mostró una mayor tasa de remisión completa con rituximab más prednisona en comparación con prednisona sola (89 % vs. 34 %, $p < 0.001$). Además, se describe que hubo una menor tasa de EA severos en el grupo de rituximab. Adicionalmente, los autores refieren que los resultados de dos revisiones sistemáticas de series y reportes de casos de pacientes con pénfigo refractario (similar a la población de interés del presente dictamen) son consistentes con los resultados de Ritux 3. Según los autores, ambas revisiones reportaron tasas de remisión completa de 74 al 87 % después de un solo ciclo de rituximab.




Con respecto al uso de ciclosporina, el inmunosupresor adyuvante considerado como comparador en el presente dictamen, la BAD brinda una recomendación en contra de su uso en pacientes con PV. Entre las desventajas de ciclosporina se mencionan los efectos adversos y los costos. Además, se describe que sus efectos secundarios incluyen la hipertensión, la insuficiencia renal, los trastornos gastrointestinales, la hipertricosis, la gingivitis hipertrófica y la mielosupresión.



La evidencia que la BAD utiliza para respaldar su recomendación en contra de ciclosporina proviene de un ECA (Ioannides, Chrysomallis, and Bystryn 2000) y un estudio observacional (Olszewska et al. 2007). Sobre el ECA, se describe que este comparó el uso de metilprednisolona sola versus metilprednisolona más ciclosporina en 33 pacientes con pénfigo. El tiempo medio de seguimiento fue de 5 años. Al respecto, se menciona que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la cicatrización, la tasa de remisión completa y la dosis acumulativa de corticosteroides. Además, se describe que hubo más efectos secundarios en el grupo de ciclosporina. En cuanto al estudio observacional de Olszewska et al., se menciona que este comparó el uso de prednisolona sola (n=20) versus prednisolona más inmunosupresores adyuvantes, incluido ciclosporina (n=14), en 101 pacientes con PV. El tiempo medio de observación fue de 13 años. La ciclosporina no mostró ningún beneficio en términos de remisión y recaída clínica. Con respecto a la seguridad, se indica que esta fue comparable entre ambos regímenes de tratamiento.




La ETS del NHS de Inglaterra concluye que existe evidencia suficiente para respaldar el uso de rituximab como tratamiento de tercera línea en pacientes con PV³ que no se controlan con terapia convencional con corticoides sistémicos más agentes inmunosupresores adyuvantes (i.e. azatioprina y micofenolato de mofetilo). En cuanto a la ciclosporina como agente inmunosupresor adyuvante, se observa que este no es una opción de tratamiento dentro del NHS de Inglaterra. La evidencia utilizada para recomendar el uso de rituximab proviene de tres revisiones sistemáticas de series y reportes de casos (Wang et al. 2015; Ahmed and Shetty 2015; Amber and Hertl 2015).




Sobre la evidencia, el NHS de Inglaterra menciona que para la cohorte de pacientes con pénfigo refractario existe un cuerpo de evidencia de nivel 3 derivado de revisiones sistemáticas que demuestra consistentemente tanto un inicio rápido ($\leq 1-3$ meses) como una alta tasa de respuesta clínica con rituximab. Los autores también mencionan que las tasas de remisión completa con rituximab van desde $\geq 66\%$ hasta 80% , a menudo en respuesta a un solo ciclo. También se informa que rituximab proporciona un efecto ahorrador de la terapia adyuvante (corticoides y agentes inmunosupresores). Además, se describen tasas de recaída del 40 al 50% y tiempos hasta la recaída de 12 a 18 meses. Sobre la seguridad, se describe que las reacciones asociadas a la infusión de rituximab (fiebre, rubefacción y escalofríos) son más comunes durante las infusiones iniciales. También se menciona que los EA serios con rituximab incluyen la sepsis debido a infecciones bacterianas y virales, la embolia pulmonar, la neutropenia y la trombosis venosa profunda, y que Ahmed et al. reportaron tasas de EA serios con rituximab que oscilaron entre 5% y 14% .


³ Según la ETS del NHS de Inglaterra, el tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con PV es la terapia sistémica con corticoides más agentes inmunosupresores adyuvantes (azatioprina o micofenolato de mofetilo). Se menciona que en el contexto de segunda línea se cambia a un inmunosupresor adyuvante alternativo (azatioprina o micofenolato de mofetilo).




El estudio Ritux 3 (n=90) es un ECA de fase 3, de etiqueta abierta que comparó la eficacia y seguridad de rituximab más prednisona, en comparación con prednisona sola, en pacientes adultos con pénfigo (vulgar 74/90, 82 %; foliáceo 16/90, 18 %) recién diagnosticado, moderado o severo. El desenlace primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión completa en el mes 24, definida como la ausencia de lesiones nuevas o establecidas mientras el paciente había estado sin corticoides durante al menos 2 meses. El estudio fue patrocinado por Roche, la compañía farmacéutica que produce rituximab (biológico de referencia).





Los resultados de Ritux 3 mostraron un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de remisión completa con rituximab (Joly et al. 2017). En el mes 24, 41 (89 %) de 46 pacientes asignados a rituximab más prednisona estaban en remisión completa versus 15 (34 %) de 44 pacientes asignados a prednisona sola (RR 2.61; IC 95 %: 1.71 a 3.99; $p < 0.0001$). Comparado con la prednisona sola, el uso de rituximab más prednisona estuvo asociado a una menor mediana de tiempo hasta la remisión completa (277 vs 677 días, $p < 0.0001$) y mayor mediana de duración de la remisión completa (446 vs 62 días, $p < 0.0001$). En el mes 24, 11 (24 %) pacientes del grupo rituximab más prednisona y 20 (45 %) pacientes del grupo prednisona sola habían recaído. Además, rituximab se asoció a un ahorro importante de corticoides: la mediana de la exposición acumulada a prednisona en el mes 24 fue de 6,143 mg en el brazo de rituximab más prednisona en comparación con 17,974 mg en el brazo de prednisona sola ($p < 0.0001$). Con respecto a la calidad de vida, las puntuaciones DLQI y Skindex mostraron mejoras estadísticamente significativas en los pacientes asignados a rituximab más prednisona, comparado con los asignados a la prednisona sola ($p = 0.0411$ y $p = 0.0137$, respectivamente). Adicionalmente, se informaron menos EA de grado 3-4 en el grupo de rituximab más prednisona (27 eventos en 16 pacientes; media 0.59 [DE 1.15]) que en el grupo de prednisona sola (53 eventos en 29 pacientes; media 1.20 [DE 1.25]; $p = 0.0021$). Ningún paciente murió durante el estudio. Los autores no informaron la tasa de EA serios para la población total del estudio.



Los resultados del Ritux 3 para el subgrupo de pacientes con PV (Chen et al. 2020) fueron consistentes con los resultados para la población con pénfigo, en general. En el subgrupo con PV, se describe que los EA serios ocurrieron en 11 (29 %) de 38 pacientes asignados a rituximab más prednisona y en 16 (44 %) de 36 pacientes asignados a prednisona sola. Los EA serios que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes en cualquiera de los brazos de tratamiento incluyeron la miopatía [uno de 38 (3 %) frente a dos de 36 (6 %)], el embolismo pulmonar [dos de 38 (5 %) frente a dos de 36 (6 %)], las infecciones [tres de 38 (8 %) frente a uno de 36 (3 %)], los trastornos del sistema nervioso [dos de 38 (5 %) frente a tres de 36 (8 %)], y los trastornos vasculares [dos de 38 (5 %) frente a tres de 36 (8 %)]. Además, ningún paciente en el grupo de rituximab más prednisona y ocho (22 %) de 38 pacientes en el grupo de prednisona sola discontinuaron el tratamiento debido a EA.



En cuanto a la calidad de la evidencia de Ritux 3, se identificaron las siguientes limitaciones 1) Limitaciones en el diseño y la conducción del estudio que aumentan el riesgo de sesgo a favor de rituximab, como la falta de cegamiento de la asignación (Wood et al. 2008), el patrocinio del estudio por parte de Roche (Lundh et al. 2017), y la ausencia de un comité independiente para la evaluación de los desenlaces, lo cual afecta, en particular, la evaluación de desenlaces subjetivos como remisión, calidad de vida, y EA. 2) Los análisis estadísticos para evaluar la eficacia de rituximab no se corrigieron por multiplicidad, a pesar de que los autores realizaron múltiples pruebas de hipótesis para los diferentes desenlaces. Esto puede conducir al hallazgo de diferencias estadísticas solo por azar; sin embargo, la corrección del nivel de significancia estadística utilizando la corrección de Bonferroni arroja un α de 0.004 (resultado de la división del α utilizado convencionalmente para evaluar una sola hipótesis entre el número estimado de hipótesis evaluadas en el estudio, es decir, 0.05/12). Luego de la corrección, la significancia estadística de las hipótesis de interés para la presente evaluación se mantuvo (Ranstam 2016). 3) Con respecto al análisis de calidad de vida, los autores no reportaron los datos numéricos de los cambios en las puntuaciones de DLQI y Skindex y tampoco establecieron valores de diferencia mínima clínicamente relevante, por lo que no queda claro si las diferencias estadísticamente significativas reportadas para estos desenlaces fueron de relevancia clínica. 4) Considerando que los pacientes con enfermedad refractaria (población objetivo de la presente evaluación) presentan un peor pronóstico en comparación con una población recientemente diagnosticada (población del ECA Ritux 3), existe incertidumbre sobre si el efecto de rituximab en la población objetivo de la presente evaluación sería el mismo que el observado en el ECA Ritux 3. 5) Los análisis estadísticos para el subgrupo de pacientes con PV no se planificaron en el protocolo del estudio, por lo que deben tomarse como exploratorios. Por lo expuesto, los resultados del ECA Ritux 3 sugieren que los pacientes con PV tratados con rituximab más prednisona experimentan una mayor remisión y una menor tasa de EA serios, en comparación con los pacientes tratados con prednisona sola, lo cual es relevante para la población de pacientes evaluada en este dictamen, quienes presentan EA serios y/o comorbilidades asociadas al uso prolongado de corticoides e inmunosupresores.



Las RS de Wang et al. y Ahmed et al. representan la evidencia clave utilizada por la BAD y el NHS de Inglaterra para sustentar la recomendación de uso de rituximab en pacientes con PV refractario. Ambas revisiones incluyeron series de casos y reportes de casos. Estas RS reportaron tasas de remisión completa⁴ de 70 % a 87 % después de un ciclo de rituximab, que se alcanzaron en un tiempo medio de 6 meses, y tasas de recaída de la enfermedad de 20 % a 65 %, en un tiempo medio de 12 a 17 meses. En cuanto a la seguridad, se reporta que las tasas de EA serios oscilaron entre 3.3 % y 12.5 %. Con respecto a la intervención, cabe señalar que las dosis de rituximab

⁴ Definido como ausencia de nuevas lesiones con curación completa de las lesiones antiguas con o sin terapia concurrente durante al menos 2 meses.




utilizadas no estuvieron estandarizadas, y la mayoría de pacientes tratados con rituximab (59 % a 65 %) también recibía terapia concomitante con otros agentes inmunosupresores. Si bien los diseños de los estudios incluidos en ambas revisiones no permiten atribuir los efectos observados al uso de rituximab, dado la ausencia de un grupo de comparación, la utilidad de esta evidencia radica en la consistencia de los resultados con respecto a los reportados en el estudio RITUX 3, realizado en un contexto de primera línea, lo que sugiere cierta robustez en la estimación del efecto y la posibilidad de extrapolación de los resultados al contexto de refractariedad.

Respecto a otras opciones terapéuticas adyuvantes usadas fuera de etiqueta para el PV refractario, como ciclofosfamida, inmunoglobulina intravenosa (IVIG) o metotrexato, cabe mencionar que estas alternativas carecen de evidencia sólida de ECA que demuestre un beneficio clínico en la población de interés, y algunas de ellas incluso se asocian con toxicidades importantes por exposición prolongada, como es el caso de la ciclofosfamida (e.g. riesgo de cistitis hemorrágica, cáncer e infertilidad), o con costos más elevados en comparación con rituximab, como es el caso de la IVIG (Harman et al. 2017; NHS England 2016). Otros agentes adyuvantes, como la azatriopina y el micofenolato de mofetilo, no son opciones de tratamiento en la población objetivo del presente dictamen, debido a refractariedad o intolerancia previa. Así, considerando que las altas dosis y los largos periodos de tratamiento con corticoides sistémicos pueden provocar efectos secundarios severos o potencialmente mortales en los pacientes con PV (e.g. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, osteoporosis, mayor susceptibilidad a infecciones, úlceras gastrointestinales y necrosis ósea aséptica) (A. M. Hertl and Geller 2022), se considera que la población objeto de esta evaluación se encuentra frente a un vacío terapéutico debido a la ausencia de alternativas adyuvantes disponibles en la institución que permitan reducir la dependencia de la terapia con corticoides sistémicos a largo plazo.




Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) La base del tratamiento del PV son los corticoides sistémicos. Debido a que las altas dosis y los largos periodos de tratamiento con corticoides pueden causar efectos secundarios severos o potencialmente mortales, existe una necesidad médica insatisfecha de agentes adyuvantes que aumenten la tasa de remisión completa y a la vez reduzcan las dosis acumuladas de corticoides y los eventos adversos del tratamiento. ii) Las GPC y ETS incluidas en esta evaluación recomiendan el uso de rituximab y no el uso de ciclosporina (mejor terapia de soporte en EsSalud, aunque su uso está fuera de etiqueta) como inmunosupresor adyuvante en la población de interés. iii) No hay ECA que evalúen el uso de rituximab como agente adyuvante en pacientes con PV refractario. La evidencia disponible actualmente que ayuda a abordar la pregunta PICO de interés proviene del ECA Ritux 3, realizado en un contexto de primera línea, y dos RS de series y reportes de casos de pénfigo refractario. iv) La evidencia de Ritux 3 sugiere que rituximab, en combinación con corticoides sistémicos, aumenta la tasa de






remisión completa en comparación con los corticoides sistémicos solos en pacientes con PV. Además, rituximab presenta un efecto ahorrador de corticoides significativo y se asocia con una remisión completa más rápida y duradera, una menor tasa de recaída, y un mejor perfil de seguridad. v) La evidencia de dos RS de series y reportes de casos en pacientes con pénfigo refractario muestra resultados consistentes en términos de tasas de remisión completa. vi) La evidencia de un ECA realizado en pacientes con pénfigo sugiere que el uso de ciclosporina como agente inmunosupresor adyuvante no agrega ningún beneficio al uso de corticoides sistémicos solos y, por el contrario, aumenta el riesgo de eventos adversos. Además, la ciclosporina se encuentra fuera de etiqueta para esta población, y solo es utilizada como último recurso en ausencia de otras alternativas. vii) La población objeto de esta evaluación se encuentra frente a un vacío terapéutico en vista de una ausencia de alternativas disponibles en la institución que permitan reducir la dependencia de la terapia con corticoides sistémicos a largo plazo. viii) En general, el cuerpo de la evidencia sugiere que rituximab ofrecería un beneficio a la población de interés, y presenta una relación riesgo-beneficio favorable. ix) Rituximab está disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y, por lo tanto, tiene experiencia de uso en la institución. x) En virtud de la maximización de los beneficios para la salud con los recursos disponibles, el uso de biosimilares de rituximab aprobados por la DIGEMID constituye una alternativa terapéutica válida para el manejo de pacientes con PV.






VI. CONCLUSIÓN



Por todo lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de rituximab más corticoides sistémicos en pacientes adultos con pénfigo vulgar moderado a severo refractario o no tributario a tratamiento convencional con agentes inmunosupresores (azatioprina y micofenolato de mofetilo) más corticoides sistémicos, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, sus condiciones de uso se encuentran establecidas en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Ahmed, A. Razzaque, and Shawn Shetty. 2015. "A Comprehensive Analysis of Treatment Outcomes in Patients with Pemphigus Vulgaris Treated with Rituximab." *Autoimmunity Reviews* 14 (4): 323–31. doi:10.1016/j.autrev.2014.12.002.
- Amber, K. T. An assessment of treatment history and its association with clinical outcomes and relapse in 155 pemphigus patients with response to a single cycle of rituximab, and M. Hertl. 2015. "An Assessment of Treatment History and Its Association with Clinical Outcomes and Relapse in 155 Pemphigus Patients with Response to a Single Cycle of Rituximab." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 29 (4): 777–82. doi:10.1111/jdv.12678.
- Chen, D M, A Oduyungbo, E Csinady, L Gearhart, P Lehane, M Cheu, V Hebert, et al. 2020. "Rituximab Is an Effective Treatment in Patients with Pemphigus Vulgaris and Demonstrates a Steroid-Sparing Effect." *British Journal of Dermatology* 182: 1111–19. doi:10.1111/bjd.18482.
- DIGEMID - MINSA. 2022. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed March 14. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- 
- Gregoriou, Stamatis, Ourania Efthymiou, Christina Stefanaki, and Dimitris Rigopoulos. 2015. "Management of Pemphigus Vulgaris: Challenges and Solutions." *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 8: 521–27. doi:http://dx.doi.org/10.2147/CCID.S75908.
- Grover, Sanjiv. 2011. "Scoring Systems in Pemphigus." *Indian J Dermatol* 56 (2): 145–49. doi:10.4103/0019-5154.80403.
- Harman, K. E., D. Brown, L. S. Exton, R. W. Groves, P. J. Hampton, M. F. Mohd Mustapa, J. F. Setterfield, and P. D. Yesudian. 2017. "British Association of Dermatologists' Guidelines for the Management of Pemphigus Vulgaris 2017." *The British Journal of Dermatology* 177 (5): 1170–1201. doi:10.1111/bjd.15930.
- 
- Hertl, Authors Michael, and Shamir Geller. 2022. "Initial Management of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus." *UpToDate [Internet]*. www.uptodate.com.
- Hertl, Michael, and Rüdiger Eming. 2022. "Management of Refractory Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus." *UpToDate [Internet]*. www.uptodate.com.
- Hertl, Michael, and Cassian Sitaru. 2022. "Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Diagnosis of Pemphigus." *UpToDate [Internet]*. www.uptodate.com.
- Ioannides, Demetris, Fotis Chrysomallis, and Jean-claude Bystry. 2000. "Ineffectiveness of Cyclosporine as an Adjuvant to Corticosteroids in the Treatment of Pemphigus." *Arch Dermatol* 136: 868–72. doi:10.1001/archderm.136.7.868.
- Joly, Pascal, Maud Maho-Vaillant, Catherine Prost-Squarcioni, Vivien Hebert, Estelle Houivet, Sébastien Calbo, Frédérique Caillot, et al. 2017. "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 (London, England)* 389 (10083): 2031–40. doi:10.1016/S0140-6736(17)30070-3.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.

MINSA. 2018. "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para El Sector Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA." Lima, Perú. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/Resolucion_Ministerial_N__1361-2018-MINSA-PNUME_compressed.pdf.

Murrell, Dedee F., Sarah Dick, A.R. Ahmed, Masayuki Amagia, Maria A. Barnadas, Luca Borradori, Jean-Claude Bystry, et al. 2008. "Consensus Statement on Definitions of Disease, End Points, and Therapeutic Response for Pemphigus." *Journal of the American Academy of Dermatology* 58 (6): 1043–46. doi:10.1016/j.jaad.2008.01.012.

NHS England. 2016. "Clinical Commissioning Policy: Rituximab for Immunobullous Disease." NHS England.



Olszewska, Malgorzata, Zofia Kolacinska-strasz, Jadwiga Sulej, Hanna Labecka, Jaroslaw Cwikla, Urszula Natorka, and Maria Blaszczyk. 2007. "Efficacy and Safety of Cyclophosphamide, Azathioprine, and Cyclosporine (Ciclosporin) as Adjuvant Drugs in Pemphigus Vulgaris." *Am J Clin Dermatol* 8 (2): 85–92. doi:1175-0561/07/0002-0085/\$44.95/0.

Ranstam, J. 2016. "Multiple P-Values and Bonferroni Correction." *Osteoarthritis and Cartilage* 24 (5). Elsevier Ltd: 763–64. doi:10.1016/j.joca.2016.01.008.

Sistema SAP - EsSalud. 2022. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Wang, Hsiao-Han, Che-Wei Liu, Yu-Chuan Li, and Yu-Chen Huang. 2015. "Efficacy of Rituximab for Pemphigus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Different Regimens." *Acta Dermato-Venereologica* 95 (8): 928–32. doi:10.2340/00015555-2116.



Wood, Lesley, Matthias Egger, Lise Lotte Glud, Kenneth F. Schulz, Peter Jüni, Douglas G. Altman, Christian Glud, Richard M. Martin, Anthony J G Wood, and Jonathan A C Sterne. 2008. "Empirical Evidence of Bias in Treatment Effect Estimates in Controlled Trials with Different Interventions and Outcomes: Meta-Epidemiological Study." *BMJ* 336 (7644): 601–5. doi:10.1136/bmj.39465.451748.AD.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir rituximab debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pénfigo vulgar moderado a severo refractario o no tributario a tratamiento convencional con corticoides sistémicos y agentes inmunosupresores adyuvantes (azatioprina y micofenolato de mofetilo)
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 año
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de pénfigo vulgar por características clínicas sugestivas, más biopsia cutánea que evidencia acantólosis intraepidérmica, con o sin pruebas de inmunofluorescencia. - Enfermedad moderada a severa^a - Enfermedad refractaria^b o no tributaria^c a tratamiento convencional con corticoides sistémicos y agentes inmunosupresores adyuvantes: azatioprina y micofenolato de mofetilo. Presentar reporte de dosis acumulada de corticoides.
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento[§] y al seguimiento con el Anexo N° 07	Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y cada 6 meses. <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente (incluyendo datos de remisión completa, duración de la remisión, recaída) - Reporte de dosis acumulada de corticoides durante el tratamiento - Reporte de tratamientos concomitantes para el PV. - Informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia^d, de corresponder
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Refractoriedad o fracaso de la terapia. - Intolerancia o contraindicación. - Otros según información de etiqueta del producto.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de dermatología.

[§]El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

^a Actualmente hay dos sistemas de puntuación de severidad validados para el PV: Pemphigus Disease and Area Index (PDAI) y Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score (ABSIS). Es importante mencionar que estos sistemas de puntuación no presentan valores de corte para definir enfermedad leve, moderada o severa. En ese sentido, deben utilizarse como guía para evaluar la extensión y la actividad de la enfermedad (Grover 2011).

^b La refractoriedad o fracaso de la terapia se define como el desarrollo continuo de nuevas lesiones, extensión continua de lesiones antiguas o fracaso en la curación de las lesiones establecidas a pesar de 3 semanas de prednisona 1.5 mg/kg por día, o equivalente, o a pesar de 12 semanas de azatioprina 2.5 mg/kg por día o micofenolato de mofetilo 1.5 g dos veces al día (Harman et al. 2017; Murrell et al. 2008).

^c Por intolerancia o contraindicación.

^d Presentar informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia, dicho informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla); todo lo señalado se encuentra establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" (http://www.essalud.gob.pe/hetsi/pdfs/farmacoytecn/RS_002-1ETS1-2019.pdf)

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Pemphigus[Mesh] OR Pemphigus[tiab]) AND (Rituximab[Mesh] OR Rituximab[tiab] OR Rituxan[tiab] OR Mabthera[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	72

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees	86
	#2 Pemphigus:ti,ab,kw	219
	#3 #1 OR #2	219
	#4 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1419
	#5 Rituximab:ti,ab,kw	5401
	#6 Rituxan:ti,ab,kw	114
	#7 Mabthera:ti,ab,kw	382
	#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7	5421
	#9 #3 AND #8	48

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (MH Pemphigus OR Pemphigus OR Pénfigo) AND (MH Rituximab OR Rituximab OR Rituxan OR Mabthera) [Words]	11