



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 049 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN COMBINACIÓN CON AZATIOPRINA O
MOFETIL MICOFENOLATO EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE
PÉNFIGO REFRACTARIO Y CON CONTRAINDICACIÓN A USO DE CORTICOIDES
POR EVENTOS ADVERSOS SERIOS**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACION DE TECNOLOGIA EN SALUD E INVESTIGACION- IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



Julio, 2016



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Yuani Miriam Roman Morillo – Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnólogos Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
3. Cesar Augusto Gonzáles Ramírez – Medico dermatólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
4. Gabriel Vidal Domínguez – Médico internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de rituximab en combinación con azatioprina o mofetil micofenolato en pacientes adultos con diagnóstico de pénfigo refractario y con contraindicación a uso de corticoides por eventos adversos serios. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria n° 049–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

PF	Pénfigo foliáceo
PV	Pénfigo vulgar
HLA	Antígeno humano leucocitario
DIGEMID	Dirección general de medicamentos y drogas
EDF	European Dermatology Forum
EADV	European Academy of dermatology and venereology
RR	Riesgo relativo
HR	Hazard ratio
MMF	Mofetil Micofenolato
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GCP	Guía de práctica clínica
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
RS	Revisión sistemática
RTX	RTX
CE	Cortico esteroide
TPMT	Tiopurina S-metiltransferasa



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
A.	ANTECEDENTES	7
B.	ASPECTOS GENERALES	9
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RTX	12
III.	METODOLOGÍA	14
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	14
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
IV.	RESULTADOS	16
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B.	DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA	18
i.	Guías de Práctica Clínica	18
ii.	Series de casos	19
iii.	Estudios clínicos en curso o no publicados	25
V.	DISCUSION	26
VI.	CONCLUSIONES	30
VII.	RECOMENDACIONES	32
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El pénfigo es un grupo de enfermedades ampulosas autoinmunes raras caracterizado por formación de ampollas y erosiones extensas en la piel y mucosas. Los tipos más frecuentes son el pénfigo vulgar (70%), el pénfigo foliáceo (20%) y el pénfigo paraneoplásico. En el PV se afectan tanto la piel como las mucosas; en contraste, en el PF no se afectan las membranas mucosas y las ampollas son más superficiales. El pénfigo seborreico es una variante rara del PF, que se caracteriza porque el exudado proveniente de las lesiones erosivas se seca rápidamente dejando una costra sobre una base eritematosa.
- No se ha identificado evidencia científica directa que permita responder si existe algún beneficio con el tratamiento combinado de rituximab (RTX) con azatioprina o mofetil micofenolato (MMF), respecto a cualquiera de ellos sin RTX, en el pénfigo eritematoso refractario y con contraindicación de uso de cortico esteroides (CE) por efectos adversos asociados severos, en términos de mayor sobrevida, remisión sostenida, calidad de vida y disminución del uso de inmunosupresores.
- Hasta el momento, toda la información respecto al uso de RTX en el tratamiento del pénfigo refractario y/o con contraindicación a CE procede de reportes de series de casos con alta heterogeneidad entre los estudios. En general, la remisión completa con o sin tratamiento vario entre el 50 y 70%. Sin embargo, debido a la inexistencia de un grupo comparador, es difícil la interpretación de los resultados. Por otro lado, debido a las distintas dosis usadas de RTX y definiciones de desenlaces de respuesta, es difícil la agrupación de los resultados en búsqueda de una consistencia o patrón.
- En relación a la seguridad de RTX, aunque los estudios han reportado que la mayoría de los pacientes toleraron bien el tratamiento, también se han reportado eventos adversos serios. En las series de casos se han observado reacciones graves asociadas a la infusión como anafilaxia con angioedema, dificultad respiratoria e hipotensión. RTX se ha asociado a riesgo de muerte por eventos adversos serios, como la infección por pneumocystis, necrosis epidermal toxica y leuco encefalopatía multifocal progresiva en ensayos clínicos controlados para otras enfermedades. Debido a la escasez de información, con uso de diferentes dosis, es aún incierto el perfil de seguridad de RTX en los pacientes con pénfigo.
- Hasta la fecha, RTX no ha demostrado ser superior a otras alternativas terapéuticas disponibles en el petitorio para los pacientes refractarios a azatioprina y MMF con contraindicación al uso de CE por eventos adversos serios.



- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de RTX como una alternativa de tratamiento para pacientes con diagnóstico de pénfigo eritematoso refractario y con contraindicación a uso de CE por efectos adversos severos



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso del medicamento Rituximab (RTX) administrado en asociación a azatioprina o mofetil micofenolato (MMF) en pacientes con pénfigo seborreico refractario y con contraindicaciones para el uso de corticoides por eventos adversos serios, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción sigue lo estipulado en la **Directiva N°002-IETSI-ESSALUD-2015**.

Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Edward Freddy Alca Villarroel, médico dermatólogo de la red asistencial Almenara de ESSALUD, según la siguiente pregunta PICO:

P	Mujer adulta mayor con pénfigo seborreico refractario a corticoides, con diabetes mellitus, osteoporosis y necrosis avascular de cadera bilateral, secundarias a este grupo de medicamentos.
I	RTX: dosis de 1g el día 1, a las 2 semanas y luego cada 6 meses según respuesta y azatioprina o MMF como coadyuvantes.
C	Azatioprina o mofetil micofenolato
O	Se busca remisión completa sostenida, con mejor calidad de vida (DLQI). También se busca utilizar la menor dosis de medicación adyuvante con menos efectos colaterales incluyendo riesgo de muerte.

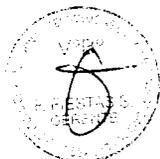
Luego de reuniones técnicas con especialistas incluidos en el equipo redactor, además de representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los casos que dieron lugar a la solicitud y otros pacientes con la misma condición clínica. La nueva pregunta PICO además, facilito la búsqueda de evidencia científica reduciendo la probabilidad de sesgos de selección de estudios.

Según lo expuesto, la versión final de la pregunta PICO fue:

P	Paciente adulto con diagnóstico de pénfigo seborreico refractario a dos líneas de tratamiento incluyendo a mofetil MMFy azatioprina, y con contraindicación para el uso de corticoides por eventos adversos serios*.
I	RTX 1g el día 1, a las 2 semanas y luego cada 6 meses, administrado en combinación con azatioprina o MMF (como coadyuvantes).
C	Azatriopina o mofetil micofenolato
O	<p>Desenlaces clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - Remisión sostenida (definida como control de la enfermedad por más de 6 meses) - Calidad de vida - Reacciones adversas - Disminución de la dosis totales de inmunosupresores



***Eventos adversos con cortico esteroides:** necrosis ósea de la cadera, diabetes mellitus severa, osteoporosis, cataratas, miopatía, depresión, infecciones de piel superficial recurrente, hipertensión, retinopatía.



B. ASPECTOS GENERALES

El pénfigo es un grupo de enfermedades ampulosas autoinmunes raras caracterizado por formación de ampollas y erosiones extensas en la piel y las mucosas. El pénfigo aparece comúnmente en la edad adulta, su distribución es igual entre hombres y mujeres, y ocurre en todas las razas aunque se le ha encontrado asociado a algunos alelos del HLA clase II (Tron 2005), los cuales son moléculas heredadas relacionadas con la respuesta inmune. Fisiopatológicamente, las ampollas se producen debido a la presencia de autoanticuerpos IgG contra la desmogleina 1 y 3 de los queratinocitos, las cuales son proteínas de adhesión localizadas en la parte superior e inferior de la epidermis respectivamente (Hertl 2006)

Los tipos más frecuentes de pénfigo son el pénfigo vulgar (PV, que constituye el 70% de los casos), el pénfigo foliáceo (PF, 20% de los casos) y el pénfigo paraneoplásico. El PF es causado por la presencia de anticuerpos anti desmogleina 1 (Salato 2005). Existen dos tipos predominantes de PF: el idiopático, el cual aparece de manera esporádica en cualquier parte del mundo, y el fogo selvagem (FS), una variedad endémica relacionada exclusivamente en múltiples áreas geográficas distintivas. Otras formas más raras, variantes del PF, incluyen el pénfigo eritematoso (como el caso de la paciente que inspiro la pregunta PICO) y el PF inducido por medicamentos.

El pénfigo se caracteriza por la formación de vesículas o ampollas de la piel y/o mucosas, estas son frágiles y terminan rompiéndose rápidamente produciendo erosiones de variada extensión dependiendo el área afectada. En el PV se afectan tanto la piel como las mucosas; en contraste, en el PF no se afectan las membranas mucosas y las ampollas son más superficiales que las del PV, siendo más comunes las erosiones. El PV y el PF son condiciones crónicas y potencialmente mortales. La formación crónica de ampollas puede resultar en dolor, deshidratación, infección secundaria y en raras ocasiones la muerte. El compromiso de las mucosas produce dificultad para deglutir, pérdida de peso y sangrado de la nariz. Se conoce poco acerca de los factores pronósticos del pénfigo, pero se reporta que el PF tiene un pronóstico más benigno que el PV (Goon 2001).

La incidencia mundial del PF es muy baja, con una incidencia estimada entre 1 y 16 casos por millón de habitantes por año (Pisanti 1974; Chams-Davatchi 2005), convirtiéndolo en una enfermedad rara. Sin embargo, debido a la presencia de áreas endémicas, estos números de la incidencia pueden variar considerablemente en base un área geográfica específica. Por ejemplo, en Brasil que tiene múltiples focos endémicos de PF, una región localizada en el estado de Mato Grosso do Sul tiene una prevalencia aproximada del 3% de su población (Warren 2000). Otras áreas endémicas se encuentran en Perú y Colombia (Meyer 2010 y Abreu-Velez 2003).

Las formas endémicas y no endémicas (idiopáticas) del PF comparten los mismos hallazgos clínicos (Diaz 1989). El PF se diferencia del PV por no afectar las mucosas, por lo que su grado de afectación al estado general es menor. Las lesiones primarias son vesículas y bulas en la piel, superficiales y flácidas. Estas lesiones no son visibles en el



examen físico debido a su fragilidad y naturaleza transitoria. Frecuentemente, solo las lesiones secundarias, como las erosiones superficiales, están presentes al examen físico. Es común la presencia de la descamación de estas lesiones, que representan la separación del estrato corneo subyacente del área de acantosis intra-epidermal, y el estrato granuloso. La mayoría de las lesiones aparecen en el tórax, la espalda y los hombros. En ciertas áreas del cuerpo como la cara y cuero cabelludo, el exudado proveniente de las lesiones erosivas se seca rápidamente dejando una costra sobre una base eritematosa.

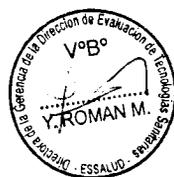
El tratamiento de las enfermedades bullosas autoinmunes, se orienta usualmente de acuerdo a la severidad del cuadro clínico. El manejo considera varios aspectos, desde medidas básicas de protección contra la exposición a rayos UV, la administración de fluidos y calorías suficientes para evitar la deshidratación y la caquexia, y la profilaxis antibacteriana hasta el tratamiento sistémico con terapia inmunosupresora (4). Los objetivos del tratamiento son: 1) curación de las erupciones bullosas y desaparición de la discapacidad funcional asociada a la enfermedad; 2) prevenir/limitar estrictamente la aparición de recurrencias, 3) mejorar la calidad de vida de los pacientes, y 4) limitar los efectos adversos comúnmente asociados al uso crónico de corticoides o inmunosupresores (Kneisel 2011).

En la actualidad, los únicos fármacos que han demostrado efectividad para el tratamiento del pénfigo eritematoso con evidencia científica fuerte (nivel de evidencia I: ensayos clínicos aleatorizados), son los corticoides sistémicos (Kneisel 2011), pero algunas veces estos generan problemas de tolerabilidad en pacientes con uso crónico, en cuyo caso se opta por el uso de agentes ahorradores de corticoides como la azatioprina y el MMF como adyuvantes. Estos dos últimos tratamientos se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD. Frente a esto, algunas series de casos han venido planteando el uso de agentes biológicos como alternativa de tratamiento en casos refractarios. La presente evaluación tiene por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de RTX en terapia combinada con azatioprina o MMF en pacientes con diagnóstico de pénfigo eritematoso refractario o con contraindicaciones para el uso de corticoides.

En el 2008 se publicó un consenso para definir los términos y desenlaces finales del tratamiento del pénfigo de tal forma que los expertos pueden eventualmente medir de manera más exacta la actividad y respuesta al tratamiento (Murrell 2008). Este consenso refleja la opinión colectiva de expertos en la materia.

Desenlaces tempranos:

- a) Control de la actividad de la enfermedad. Se define como el intervalo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el momento en el que cesan de formarse lesiones nuevas o las lesiones establecidas empiezan a curar. Esto es considerado como el inicio de la fase de consolidación. Se espera obtener un tiempo de control de la actividad de la enfermedad en algunas pocas semanas.



- b) Fin de la fase de consolidación. se define como el momento en el que no se han desarrollado nuevas lesiones por un mínimo de 2 semanas y la mayoría (aproximadamente el 80%) de las lesiones establecidas han curado. Es en este punto que es usual la disminución de las dosis de CE.

Desenlaces tardíos:

- a) Remisión completa (RC). Existen dos tipos de remisión completa: i) sin terapia y ii) con terapia. Ambas aplican solo en pacientes que no han tenido lesiones nuevas o lesiones establecidas por lo menos por 2 meses. *La RC sin tratamiento* se define cuando el paciente no ha presentado lesiones nuevas o establecidas sin necesidad de medicación por lo menos 2 meses. *La RC con tratamiento* se define cuando el paciente no ha presentado lesiones nuevas o establecidas mientras recibía *terapia mínima*. La *terapia mínima* se define como como el tratamiento con un equivalente de prednisona ≤ 10 mg/día y/o terapia adyuvante mínima, por al menos 2 meses.
- b) Remisión Parcial (RP). *RP sin tratamiento*, se define como la presencia de lesiones nuevas transitorias que curan dentro de una semana sin tratamiento, y mientras el paciente está sin tratamiento sistémico. la *RP con tratamiento mínimo* se define como la presencia de lesiones nuevas transitorias que curan dentro de una semana mientras el paciente está con tratamiento mínimo.
- c) Recaídas. Se define como la aparición de tres o más lesiones nuevas al mes que no curan espontáneamente dentro de una semana, o que por la extensión de las lesiones establecidas, en un paciente que ha logrado control de la enfermedad.
- d) Falla al tratamiento. se define como la falla al control de la actividad de la enfermedad (recaída) con dosis terapéuticas completas de tratamientos sistémicos.



Existe una falla al tratamiento si permanece el desarrollo de lesiones nuevas, si las lesiones antiguas se extienden o hay falla de las lesiones establecidas en curarse a pesar de 3 semanas de tratamiento con el equivalente de 1.5 mg/kg/día de prednisona con o sin cualquiera de los siguientes agentes:

Ciclofosfamida 2mg /Kg/día por 12 semanas

Azatioprina 2.5mg /Kg/día por 12 semanas (si los niveles de Tiopurina S-metiltransferasa o TPMT son normales)

Metrotexate 20mg/semana por 12 semanas, o

Mofetil MMF3mg /día por 12 semanas

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RITUXIMAB

RTX es un anticuerpo citolítico anti CD20. RTX se une al receptor del CD20 induciendo la disminución de células B *in vitro*. La molécula CD20 se expresa específicamente en la superficie de los linfocitos B durante su diferenciación desde células pre-B a células B maduras. El dominio Fab de RTX se une al antígeno CD20 de los linfocitos B, y el dominio Fc favorece funciones inmunes para mediar la lisis de las células B. Los posibles mecanismos de la lisis celular incluyen la citotoxicidad mediada por el sistema del complemento y mediada por anticuerpos (FDA).

La FDA aprobó el uso de RTX para las siguientes indicaciones: 1) artritis reumatoide no respondedora o recidivante y 2) linfoma folicular CD20+ de bajo grado. Existen dos dosis oficiales aprobadas de RTX. En el linfoma no Hodgkin, RTX se administra como una infusión endovenosa de 375 mg/m² una vez al día por 4 a 8 semanas consecutivas como un agente único o en combinación con quimioterapia. En artritis reumatoide la dosis de RTX es dos infusiones endovenosas de 1000 mg cada 2 semanas (en el día 1 y 15) junto con metotrexato.

El tratamiento del Pénfigo con RTX no es una indicación aprobada por las agencias reguladoras de medicamentos. Este uso conocido como "fuera de etiqueta" se refiere a la administración de RTX usando diferentes protocolos, que incluyen los protocolos de linfoma y Artritis Reumatoide, así como modificaciones de ellas.

1. *Protocolo de linfoma.* RTX 375 mg/m² de superficie corporal administrado semanalmente por cuatro semanas.
2. *Protocolo de Artritis reumatoide.* Dos dosis de 1 g de RTX administrados cada 15 días.
3. *Terapia combinada.* RTX con IGIV, plasmaféresis (inmunoadsorción), y pulsos de dexametasona.
4. *Terapia a dosis bajas.* RTX dos dosis de 500mg administrados cada 15 días.
5. *Tratamiento prolongado.* Infusiones de RTX administrados regularmente cada 4 o 12 semanas después de un ciclo de inducción con infusiones cada semana.

Según la ficha técnica de la FDA para este medicamento, se mencionan las siguientes advertencias y precauciones principales: 1) reacciones fatales a la infusión por desarrollo de hipotensión, angioedema, hipoxia, broncoespasmo, infiltrados pulmonares y síndrome de dificultad respiratoria, 2) reactivación del virus de la hepatitis B provocando hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, 3) reacciones muco-cutáneas severas como síndrome de Steven-Johnson, y 3) infecciones fatales bacterianas y fúngicas.

Las reacciones adversas más comunes de RTX (incidencia $\geq 25\%$) observada en los ensayos clínicos que usaron el protocolo de linfoma y de artritis reumatoide fueron las reacciones a la infusión. Para el protocolo de linfoma fueron fiebre, linfopenia, escalofríos, infección y astenia. Para el protocolo de AR fueron fiebre, escalofríos, prurito, urticaria/rash, angioedema, estornudos, irritación de la garganta y/ o broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociada.

Según los ensayos clínicos controlados que usaron el protocolo de AR, la incidencia de infecciones graves fue de 2% para RTX y 1% para placebo.

En el Perú, según la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID), el mercado cuenta con registro sanitario de RTX para las siguientes presentaciones:

Registro sanitario	Marca registrada	Dosis	Presentación	Precio en S/. por unidad ¹
BE01025 BE00614 BE00745	Mabthera®	100mg/10ml	Concentrado para solución para perfusión	451.00
BE01024	Mabthera®	1400mg/11.7ml	Solución inyectable	No disponible
BE00668 BE00741	Mabthera®	500mg/50ml	Concentrado para solución para perfusión	2089.00
BE00553	Reditux®	100/10ml	Concentrado para solución para perfusión	No disponible
BE00551	Reditux®	500/50ml	Concentrado para solución para perfusión	No disponible

El precio del tratamiento de un ciclo inicial de TRX y otro por recaída de un solo paciente según la propuesta por el medico solicitante seria de S/.1,804.000. Aunque se desconoce cuántos pacientes recibieron RTX para tratar pénfigo u otras condiciones médicas, en el año 2015, el sistema de salud ESSALUD registro un gasto de S/. 13, 084,140.00 por adquisición del medicamento RTX.

¹ Precio mínimo de venta en el sector público a Junio 2016. Fuente: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta>

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de RTX en terapia combinada con azatioprina o MMF en pacientes con diagnóstico de pénfigo eritematoso refractario o con contraindicaciones para el uso de corticoides en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Translating research into practice (TRIPDATABASE), así como dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Guideline for Clearinghouse (NGC) and The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Los desenlaces clínicos a evaluar fueron mortalidad, remisión sostenida (definida como control de la enfermedad por más de 6 meses), calidad de vida, reacciones adversas, y disminución de la dosis de medicamentos coadyuvantes. Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en Pubmed se usó el vocabulario estandarizado denominado *Medical Subject Headings* (MeSH). Para la búsqueda en otras fuentes de información se empleó palabras clave en lenguaje libre incluyendo sinónimos y abreviaturas complementados con filtros de búsqueda específicos.

Diseños de estudio:

Meta-analysis

Systematic review

Randomized Controlled Trial

Controlled clinical trial

Comparative study

Follow-up studies

Phase IV clinical trial

Phase III clinical trial

Sustancias:

RTX
Mycophenolate
Azathioprine
CD20 inhibitor

Terminos MeSH

Pemphigus
RTX
Pemphygus erythematosus
Therapy
Health-related quality of life
Drug-related side effects and adverse reactions
Azatiophrine
Mycophenolate".



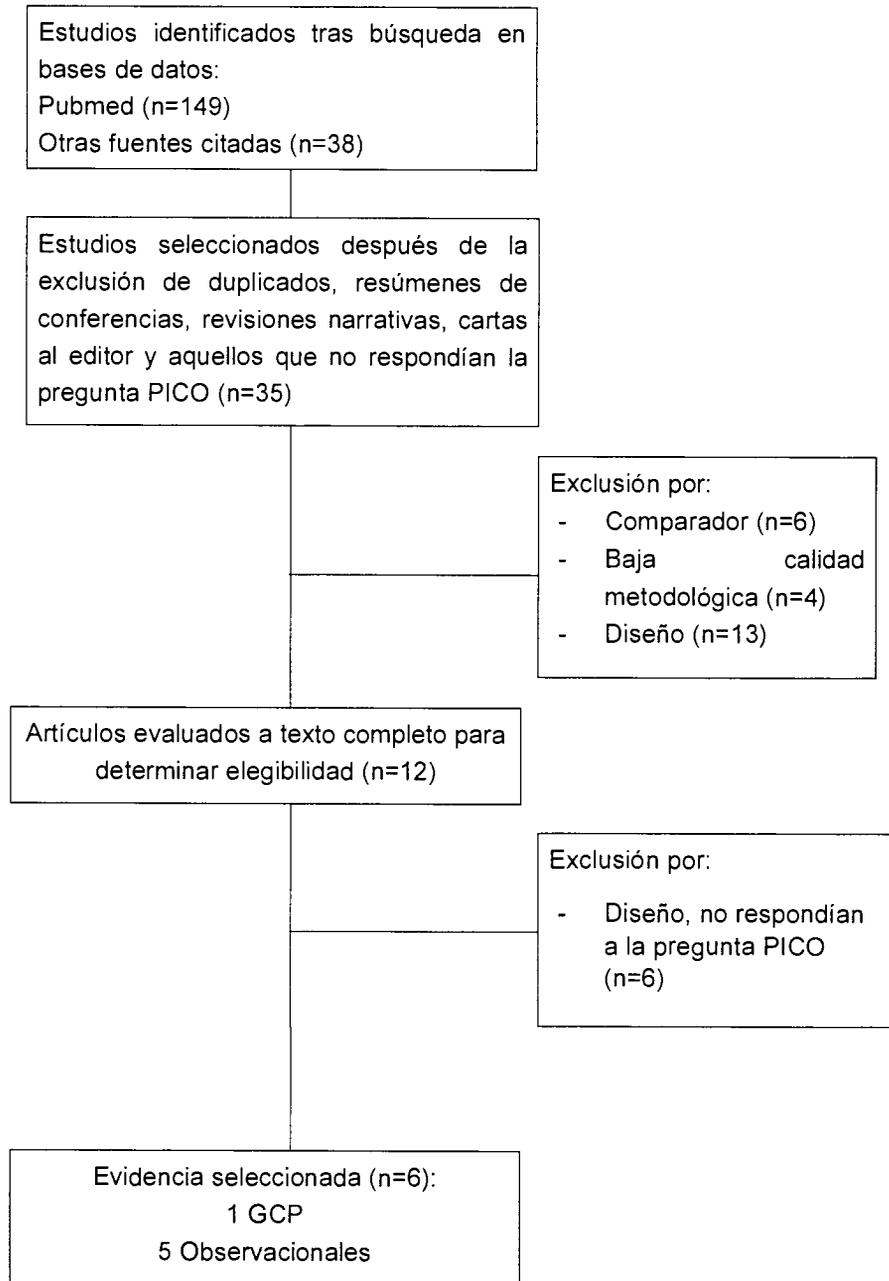
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda inicial se centró en guías de práctica clínica (GCP), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS), metanálisis, y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados en los últimos 10 años que permitieran responder a la pregunta PICO. Se priorizó la selección de GCP de mejor calidad metodológica, que describieran la elaboración de las recomendaciones emitidas, así como los grados de fuerza de asociación y niveles de recomendación. A continuación se seleccionó las RS con o sin metanálisis disponibles a la fecha de corte del dictamen, seguidos de ECA que no hayan sido incluidos en las RS encontradas. De no ser posible observar el efecto de interés para la pregunta PICO, se extraerán los estudios primarios para ser evaluados individualmente.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de RTX en terapia combinada con azatioprina o MMF en pacientes con diagnóstico de pénfigo foliáceo (incluyendo el eritematoso) refractario o con contraindicaciones para el uso de corticoides. No se encontró ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran a RTX como tratamiento de pénfigo foliáceo con o sin comparación con azatioprina o MMF por lo que se ha incluido resultados de estudios observacionales.

Guías de Práctica Clínica (GPC): Se incluyó la guía de diagnóstico y tratamiento de pénfigo del European Dermatology Forum (EDF) realizada en cooperación con la European Academy of Dermatology and Venearology (EADV) 2014.



Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS): No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que hayan evaluado la eficacia y costo-efectividad de RTX frente a otras terapias en pacientes con pénfigo refractario y con contraindicación a CE

Revisiones Sistemáticas (RS): No se encontraron revisiones sistemáticas que respondieran la pregunta PICO.



Ensayos Clínicos: no se encontró ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la pregunta PICO.

Estudios observacionales: series de casos: se incluyeron tres reportes de casos en los que se usó RTX.

Ensayos clínicos en curso registrados en clinicaltrials.gov: se encontró dos ensayos clínicos relacionados con la pregunta de investigación de este dictamen.

B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

Hertl et al., 2015, Foro Europeo de Dermatología y Venereología. *“Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) “*.

Es la única guía internacional disponible para el manejo del pénfigo, pero que fue realizada en base a opinión de expertos. La información basada en opinión de expertos representa el eslabón más bajo en el nivel de evidencia científica ya que las recomendaciones están basadas principalmente en la experiencia de los expertos del equipo y no en estudios controlados que puedan ser reproducibles. Se decidió incluir esta información en el presente dictamen dada la poca información disponible respecto al manejo del pénfigo foliáceo (incluyendo el eritematoso). De acuerdo a esta guía de práctica clínica, los objetivos del tratamiento del pénfigo son cuatro:

- Curación de la erupción bullosa y desaparición de la discapacidad funcional asociada a la enfermedad,
- Limitar/prevenir estrictamente la aparición de recurrencias.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes, y
- Limitar los eventos adversos comunes usualmente asociados al tratamiento crónico con corticoides o inmunosupresores.

La primera línea de tratamiento se basa en el uso de corticoides. Para aquellos pacientes con enfermedad refractaria o aquellos con contraindicaciones para el uso de corticoides, se recomienda adicionar adyuvantes inmunosupresores, llamados ahorradores de CE, con el fin de disminuir las dosis de CE. Se recomiendan primero los siguientes: azatioprina y micofenolato. La azatioprina debe administrarse en dosis 1-3mg/kg/día, empezando con 50mg/día. Por otro lado, se recomienda administrar MMF como alternativa a azatioprina en dosis de 2g/día, empezando con 500mg hasta empezar la dosis óptima. Cuando el paciente no responde a las combinaciones de CE con estos azatioprina o mofetil micofenolato, la guía recomienda la adición de los siguientes fármacos adyuvantes: RTX, inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida, dapsona o metotrexato. Los autores de este documento de consenso basan la recomendación del uso de RTX en tres estudios de series de casos (Kasperkiewicz 2012, Ahmed 2006 y Joly 2007). Dos de estos estudios utilizaron la combinación de RTX con IGIV, combinación no propuesta en la pregunta PICO y no relevante en la evaluación por tratarse de dos medicamentos fuera de petitorio (Kasperkiewicz 2012 y Ahmed 2006). El estudio de Joly

et al 2007 se describe en la sección siguiente. Los autores de la guía recomiendan dos esquemas de administración de RTX de manera indistinta: dos dosis de 1g IV cada una separadas por 2 semanas, o cuatro dosis de 375mg/m² (1 cada semana).

ii. Series de casos

Craythorne et al., 2011 – “RTX for the treatment of corticosteroid-refractory pemphigus vulgaris with oral and skin manifestations”.

Se reportaron los casos de seis pacientes con PV refractarios o rápidamente progresivos tratados con RTX como agente único pero con repeticiones de los ciclos.

Los pacientes fueron excluidos si tenían una enfermedad cardíaca grave, enfermedad renal o hepática, infección activa o historia de infecciones virales o bacterianas clínicamente significativas recurrentes, inmunodeficiencia primaria o secundaria o historia de cáncer. Se administró RTX a la dosis de 375 mg/m² en infusión semanal por 8 semanas. Luego se administró mensualmente por al menos 5 meses en un paciente, 8 meses en 2 pacientes y 10 meses en otros dos pacientes mientras el tratamiento inmunosupresor concurrente se retiraba gradualmente. Se definió como RC a como la ausencia de lesiones por al menos un mes sin la necesidad de cortico esteroides u otras terapias adyuvantes. El control de la enfermedad se definió como la supresión de la aparición de nuevas ampollas, con curación de las lesiones existentes aunque el paciente estaba recibiendo inmunosupresión adyuvante o cortico esteroides a dosis menores de 12.5 mg.

Solo un paciente no había recibido tratamiento anterior antes de RTX. Los tratamientos a los que los pacientes fallaron incluían los siguientes: i) prednisolona, azatioprina y MMF (2 pacientes), ii) prednisolona, MMF, azatioprina y ciclosporina (1 paciente), iii) prednisolona y azatioprina (1 paciente) y iv) prednisolona (1 paciente). La dosis de prednisolona antes del tratamiento con RTX fue de 50 mg/día. Los autores del reporte indicaron que todos los pacientes habían experimentado efectos adversos severos a consecuencia del uso prolongado de CE, aunque no los describieron.

Todos los pacientes obtuvieron RC con la definición descrita por los autores del estudio. Los cinco pacientes refractarios a tratamientos previos alcanzaron control de la enfermedad en una mediana de 8 semanas (rango 5 a 20 semanas). El promedio de seguimiento fue de 36 meses. Después de la primera infusión de RTX, se describió que no hubo reacciones adversas serias y que los efectos adversos más comunes las náuseas, la tos y los escalofríos, todos relacionados con la infusión de RTX.

En esta serie de casos se usó ciclos repetidos de RTX siempre asociado al uso de CE y se desconoce si logra disminuir las dosis acumuladas en los pacientes. Aunque se menciona que los pacientes consiguieron remisión de la enfermedad sin medicación



(utilizando una definición diferente al del consenso del 2008 (Murrell 2008), esto se consiguió a expensas de la administración de varios ciclos (mínimo 12) de RTX. Tampoco se hace una medición de todas las dosis administrada de CE y debido a la falta de un grupo comparador es difícil estimar si este régimen de múltiples ciclos de RTX logra disminuir la exposición de CE, el principal objetivo en un paciente que tiene la contraindicación de recibir CE. Además, se menciona que los pacientes continuaron con CE a la dosis mínima de 50 mg al día pero sin describir las dosis máximas utilizadas.

Leshem et al., 2014 – “A prospective study on clinical response and cell-mediated immunity of pemphigus patients treated with RTX”.

Se reportó una serie de 45 pacientes con PV (42 pacientes) y PF (3 pacientes) tratados con RTX usando el protocolo de AR. Se trató de un estudio retrospectivo en dos centros (Estados Unidos e Israel). Las indicaciones de RTX fueron: i) enfermedad activa después de usar la dosis equivalente de prednisona de 1 y 1.5 mg/kg/día por un mínimo de 3 semanas con o sin drogas inmunosupresoras convencionales o ii) efectos adversos severos a la terapia con cortico esteroides, o iii) rechazo al tratamiento con inmunosupresores convencionales.

Los pacientes fueron tratados con un ciclo de dos infusiones cada dos semanas de RTX a la dosis de 1000 mg en el día 1 y 15. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor concomitante durante el tratamiento con RTX. Los CE se disminuyeron a una tasa de 10 mg equivalente de prednisona por mes, hasta una dosis de mantenimiento de 2.5 mg/día. En los pacientes que recibieron inmunoterapia adyuvante y que lograron RC y dosis de CE a dosis de mantenimiento, los adyuvantes se descontinuaron después de varios meses. Si después de 6 meses el paciente no lograba tener remisión completa (incluye a pacientes que solo lograron RP) se retrataba con RTX, así como también en aquellos que recaían. Debido a que el retratamiento con RTX estaba sujeto a condiciones relacionadas con la disponibilidad de financiación propia, no todos los pacientes recibían el re tratamiento. La respuesta fue evaluada usando las definiciones de la conferencia de consenso internacional (Murrell 2008). El desenlace primario fue la tasa de remisión (RC O RP) 6 meses después de la administración de RTX. Los desenlaces secundarios fueron el tiempo hasta lograr la remisión, número de recaídas y tiempo hasta la recaída, y eventos adversos.

Respecto a otros tratamientos, a parte de los CE, que los pacientes recibieron previamente, esta fue la distribución: MMF 36 pacientes (76%); azatioprina 20 pacientes (42%); IGIV 10 pacientes (21%), RTX 6 pacientes (13%).

En este reporte se excluyeron a los dos pacientes con reacciones adversas serias, presentando los resultados solo en 45 pacientes. La mayoría de los pacientes no habían logrado remisión o recayeron usando CE y al menos un adyuvante sistémico.



Seis pacientes habían recibido previamente RTX con el protocolo de linfoma. El tiempo promedio de seguimiento fue de 18 ± 12 meses. Se administró prednisona conjuntamente a la dosis promedio de 39 mg/día en el 87% de los pacientes. Se administraron otros inmunosupresores al 62% de los pacientes (mofetil micofenolato, 22 pacientes; azatioprina, 6 pacientes) dos pacientes recibieron IGIV con RTX y MMF.

Después del primer ciclo de RTX, 28 (60%) pacientes lograron RC con y sin medicación, 6 pacientes RP (13%) con o sin medicación y 11 (23%) ninguna respuesta. Cinco de los 34 pacientes que lograron algún tipo de respuesta, recayeron en un promedio de 7 meses (rango 5 a 13 meses) después de la administración del primer ciclo de RTX. Tal como se estipuló en el protocolo del estudio, los pacientes que tuvieron una RP, los que no respondieron y los que recayeron recibieron un segundo ciclo de RTX, el cual fue administrado en un promedio de 7 meses después del primero. Después de este segundo ciclo, trece pacientes recibieron un tercer ciclo de RTX después de promedio de 7 meses, de los cuales 7 (30%) pacientes lograron RC, 12 (52%) RP y 4 (17%) ninguna respuesta. Trece pacientes recibieron un tercer ciclo de RTX, con el que solo 5 (38%) pacientes lograron RC, 7 (54%) RP y uno no respondió. La tasa de pacientes que recibieron terapia adyuvante se incrementó con los ciclos subsecuentes de RTX (MMF: ciclo 2, n = 13, ciclo 3, n = 8; azatioprina: n = 2 para los ciclos 2 and 3). Nueve de los 41 (22%) pacientes que lograron remisión en algún punto del seguimiento recayeron en algún momento. Los pacientes en su mayoría (83%) recibieron profilaxis para neumonía por pneumocystis, de los cuales 26 recibieron trimetropin y sulfametoxazol, 4 dapsona.

Respecto a la seguridad, la mayoría de los pacientes toleraron bien el tratamiento con dos casos de pacientes que presentaron una reacción adversa severa reactiva a la infusión suficientemente grave para interrumpir el tratamiento. Un paciente con Diabetes mellitus y obesidad desarrollo dificultad para respirar con desaturación, y crepitos en los pulmones. El otro paciente era hipertenso y también desarrollo dificultad para respirar y aumento de la presión arterial. Estas reacciones no cesaron con la discontinuación de la infusión. Seis pacientes (13%) tuvieron eventos adversos menos serios que no ameritaron la interrupción del tratamiento. Dos pacientes desarrollaron herpes zoster y uno tiña corporis. Cuatro pacientes tuvieron una grave recaída del pénfigo inmediatamente después de la infusión del RTX, necesitando un incremento substancial de la dosis de CE. Tres de ellos lograron remisión después, uno de ellos después del segundo ciclo.

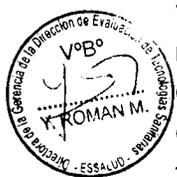
En esta serie de mayores casos recogidos de manera retrospectiva de pacientes con pénfigo tratados con RTX usando el protocolo de AR y con medicación inmunosupresora concurrente, se observó que después de un ciclo, el 60% de los pacientes lograron la RC con o sin medicación y el 13% (6 pacientes) lograron RP con o sin medicación, en un tiempo promedio de 4 meses. De los pacientes que lograron RC, el 18% (5 pacientes) recayeron en un tiempo promedio de 7 meses. El porcentaje de pacientes que lograban RC era menor después del segundo (30 %) y tercer ciclo (38%). La tasa de recaída fue del 22% en un promedio de 7 meses. Por otro lado, en esta serie se observaron



reacciones adversas serias con la infusión de RTX en dos pacientes que comprometieron la función respiratoria. Debido al diseño del estudio, no se puede determinar si el uso de RTX disminuye la exposición a los CE, aspecto importante para la población de interés de la pregunta PICO de esta evaluación.

Joly et al., 2007 – “A single cycle of RTX for the treatment of severe pemphigus.”

Se reportó una serie de 21 casos de pénfigo severo tratados con un régimen de un solo ciclo de RTX. Trece centros de Francia participaron en este ensayo prospectivo y abierto. Se reclutaron a pacientes con diagnóstico confirmado de PV o PF con alguno de los siguientes criterios adicionales: i) ausencia de respuesta a un curso de 8 semanas de tratamiento con prednisona 1.5 mg/kg/día (casos refractarios a CE), ii) la aparición de al menos 2 recaídas durante el periodo de disminución de las dosis de CE, a pesar de dosis de prednisona mayores de 20 mg por día (casos dependientes de CE), y iii) contraindicación al uso de CE por condiciones médicas severas asociadas. Los pacientes fueron tratados con un ciclo de 4 infusiones semanales de RTX a la dosis de 375 mg/m² en los días 1, 8, 15 y 22. Se continuó la administración de CE a la dosis inicial hasta el control de la enfermedad y luego se redujo en un 10% dos veces al mes. Los pacientes con contraindicación a los CE solo recibieron RTX. La RC se definió como la epitelización de todas las lesiones de piel y de mucosas, la RP como la re-epitelización de más del 50% de las lesiones, y la recaída como la ocurrencia de nuevas lesiones.



Esta serie de casos incluyó 21 casos (PV=14, PF=7) con una proporción promedio de superficie corporal afectada del 27%. Once pacientes tenían enfermedad dependiente de CE, cinco eran refractarios a CE y otros cinco tenían contraindicación a los CE. Todos los pacientes con enfermedad refractaria a los CE o dependencia a los CE habían sido tratados previamente con varias drogas inmunosupresoras (azatioprina, MMF, metotrexato y ciclosporina) o inmunoglobulinas, o ambas sin éxito. Catorce pacientes (67%) presentaban condiciones médicas asociadas con el uso de CE. Los CE estuvieron contraindicados en dos pacientes debido a Diabetes Mellitus severa, hipertensión arterial severa, o ambas; en dos pacientes debido a historia de infección severa, osteonecrosis de la cadera, o ambos; y en un paciente por edad (84 años) y pobre condición general.

Dieciocho de los 21 pacientes (86%, IC 95% 64-94) tuvieron remisión o reepitelización de todas sus lesiones a los 3 meses después de la administración de la cuarta infusión de RTX (12 de los 14 pacientes con PV y 6 de los 7 pacientes con PF). De los tres pacientes sin remisión en este periodo, dos lo consiguieron en algún momento durante el periodo de seguimiento promedio de 34 meses. Solo un paciente con PF que afectaba casi toda su superficie corporal no mejoró con RTX. De los 20 pacientes que consiguieron la remisión según la definición de los investigadores, 9 recayeron después de un promedio de 18 ± 7.9 meses (6 con PV y 3 con PF). De estos nueve pacientes con recaída, dos recibieron

un segundo curso de RTX (por la edad y condición de un paciente y otro por la gravedad de la enfermedad) consiguiendo remisión; el resto de los que recayeron recibieron CE tópicos u orales. Después de una media de 34 meses de seguimiento (rango: 26- 45), 18 pacientes (86%) fueron catalogados como libres de enfermedad. Al final del estudio los pacientes redujeron significativamente las dosis de prednisona respecto al basal. En los refractarios a CE desde 94 ± 10.2 mg/día al inicio a 12 ± 7.5 mg/día, y en los dependientes de CE desde un basal de 29.1 ± 12.4 mg/día al inicio a 10.9 ± 16.5 mg/día. Se observó también una disminución de los anticuerpos Ig G antidesmogleina 1 y 3 en 15 de los 18 pacientes que presentaron curación de sus lesiones, mientras permanecieron altos en los 3 pacientes que no lograron la remisión a los 3 meses.

Respecto a la seguridad de RTX, dos pacientes reportaron efectos adversos serios (9.5%). Un paciente desarrollo pielonefritis 12 meses después del tratamiento con RTX y un paciente murió de septicemia 18 meses después del tratamiento con RTX. Adicionalmente, nueve pacientes reportaron efectos adversos leves y transitorios durante la infusión de RTX, dentro de los que se incluyeron cefalea en tres pacientes, astenia en tres, fiebre en uno, escalofríos en uno y nausea en uno.

Aunque en esta serie pequeña de casos se observó que una proporción importante de pacientes consiguieron la curación de sus lesiones a los 3 meses después de la última infusión, se observaron dos casos de eventos adversos serios y uno fatal. Es importante enfatizar que RTX está asociado a riesgo de muerte por eventos adversos serios, como la infección por pneumocystis, necrosis epidermal toxica y leuco encefalopatía multifocal progresiva. Algunos investigadores han propuesto el uso de IGIV como una estrategia para la prevención de eventos adversos serios, pero esto aún no ha sido demostrado.

De Sena Nogueira Maehara et al., 2015 – “RTX therapy in pemphigus foliaceus: report of 12 cases and review of recent literature”.

Se reporto una serie de 12 casos de PF tratados con RTX a bajas dosis (500 mg dos veces cada 15 días). Los pacientes tenían historia previa de tratamiento con CE y otros inmunosupresores, con reacciones adversas asociadas a ellos incluyendo las relacionadas con CE como la diabetes, osteopenia, atrofia muscular. Los desenlaces finales usados se ajustaron a las definiciones del último consenso. Diez de ellos (83%) obtuvieron remisión de la enfermedad (seis con RC y cuatro con RP).

Cinco pacientes (42%) presentaron infecciones, los cuales consistieron en seis episodios después de 21 ciclos de RTX.

En esta serie de casos de PF se observó una tasa de RC del 50% con dosis catalogadas como “bajas” de RTX, a costa de una alta tasa de infecciones en pacientes con más ciclos de RTX. Los autores de este estudio relacionaron la alta tasa de infecciones con el uso



prolongado de inmunosupresores. Todos los pacientes, excepto uno, recibieron terapia inmunosupresora adyuvante

Heelan et al., 2014 – “Durable remission of pemphigus with a fixed-dose RTX protocol”.

Es un estudio de cohorte retrospectiva cuyo objetivo fue evaluar la respuesta clínica y tiempo para recaída, así como la respuesta a subsecuentes ciclos de tratamiento con RTX en pacientes con diagnóstico confirmatorio de PV o PF. Los pacientes fueron aquellos refractarios al tratamiento o que tuvieran contraindicación al uso de corticoides u otra terapia inmunosupresora. Si bien el objetivo del estudio no contesta directamente la pregunta PICO del presente dictamen, esta investigación brinda información acerca de los eventos adversos asociados a la administración de RTX en una población similar a la de interés del presente dictamen.



El protocolo de tratamiento usado fue 1g intravenoso semanal (IV) distribuido en un intervalo de 15 días seguido de una dosis de 1g o 500mg IV administrada 6 meses después o más. La mayoría de los pacientes continuó recibiendo corticoides o terapia inmunosupresora durante el primer ciclo de tratamiento. Los desenlaces clínicos primarios (15) fueron tiempo para falla y remisión completa con o sin tratamiento. Los desenlaces clínicos secundarios fueron eventos adversos, seguimiento a largo plazo y número de ciclos de tratamiento administrados.



Se analizaron datos de 92 pacientes, 8 de ellos con pénfigo foliáceo. Todos fueron adultos (mediana 47 (17-77)) y el 60% fue de sexo femenino. Noventa y un pacientes habían recibido tratamiento previo con corticoides o inmunosupresores, y el 83% de ellos lo estaba recibiendo al momento del primer ciclo de tratamiento con RTX.

Los eventos adversos reportados por RTX fueron leves e incluyeron reacciones a la infusión del medicamento (16%), rash/prurito (9%), irritación de la garganta (5%), opresión precordial (2%), cefalea (1%), mareo (1%) e hipotensión (1%). La mayoría de eventos adversos se produjo durante el primer ciclo de tratamiento.

A pesar del objetivo de los autores de este estudio de mostrar los efectos a largo plazo del RTX, la calidad de los datos es baja debido a la naturaleza retrospectiva de la información recopilada. Se requieren estudios grandes y prospectivos con recogida de información sistematizada para la búsqueda activa de datos de seguridad y evitar pérdida de información relevante.

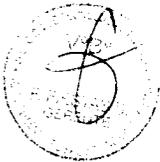
iii. Estudios clínicos en curso o no publicados

Según la revisión realizada en la página de registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov a la fecha (Julio 2016) se han identificado los siguientes estudios respecto a la eficacia de RTX respecto a otro tratamiento en pacientes con pénfigo.

- **Estudio aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de RTX versus MMF en pacientes con pénfigo vulgar.** (NCT02383589). Estudio de fase III auspiciado por Hoffmann-La Roche, con comparador activo (MMF) en pacientes con PV moderado a severo y que requieran usar dosis altas de CE. Este estudio se encuentra reclutando pacientes



Comparación entre el tratamiento con RTX y el tratamiento con cortico terapia general en pacientes con pénfigo moderado (NCT00784589). Este estudio de fase III está en curso pero no se encuentra reclutando pacientes. su auspiciador es la Hospital Universitario de Rouen.



V. DISCUSION

No se ha identificado evidencia científica directa que permita responder si existe algún beneficio con el tratamiento combinado de RTX con azatioprina o micofenolato, respecto a cualquiera de ellos sin RTX, en el pénfigo eritematoso refractario y con contraindicación de uso de CE por efectos adversos asociados severos, en términos de mayor sobrevida, remisión sostenida, calidad de vida y disminución de inmunosupresores. Los efectos de eficacia y seguridad del tratamiento de RTX con azatioprina o MMF no han sido comparados con aquellos del tratamiento con azatioprina o MMF solo en ensayos clínicos controlados, estudios observacionales controlados, o cohortes prospectivas o retrospectivas.



Hasta el momento, toda la información respecto al uso de RTX en el tratamiento del pénfigo refractario y/o con contraindicación a CE procede de reportes de series de casos con alta heterogeneidad entre los estudios. Se identificaron cuatro reportes de 86 casos de pénfigo, de los cuales, 22 casos correspondían a PF. La población fue mixta, incluyendo tanto a pacientes resistentes a los tratamientos previos, dependientes de CE, con contraindicación de uso de CE o que rehusaban recibir CE. También se incluyeron, aunque en menor proporción, pacientes que ya habían utilizado RTX previamente. Los esquemas de RTX utilizados fueron disímiles entre los estudios. Dos series utilizaron el protocolo de linfoma de 375 mg/m², semanal por 4 o 8 semanas; otro estudio utilizó el protocolo de artritis reumatoide a dos dosis de 1 g cada 2 semanas, y otro estudio utilizó una modificación del protocolo de artritis reumatoide, administrando dosis bajas de 500 mg, dos dosis cada 15 días. RTX se administró utilizando estos esquemas como ciclos iniciales y en muchos casos los ciclos se repitieron. En la mayoría de los casos se administró CE concomitantemente. Otro aspecto disímil entre estas series de casos fueron los desenlaces de respuesta. Algunos estudios aplicaron las definiciones del consenso, pero otros utilizaron sus propias definiciones. En general, la respuesta considerada como respuesta al tratamiento (curación de las lesiones) varió entre el 50 y 70%. A pesar de que algunos estudios midieron las dosis de CE recibidas al inicio del estudio y al final para mostrar que habían disminuido, esta comparación no es adecuada porque el interés es mostrar que se ha reducido la dosis total de CE. Esta serie de pocos pacientes con las características de la población de interés, provee información limitada por el diseño y por la gran heterogeneidad en la población, las intervenciones y los desenlaces medidos.



A pesar de que RTX ha sido usado en pacientes con pénfigo refractarios, la información que proveen los reportes de caso no contribuyen a determinar la eficacia de un tratamiento. Sus resultados ayudan a plantear hipótesis a ser comprobadas en estudios controlados. La falta de un grupo de comparación o referencia impide contrastar los

resultados con el fin de estimar el efecto de la intervención. Los efectos observados en estas series de casos se pueden deber a un importante número de variables no controladas por el tipo de diseño. Por otro lado, debido a la heterogeneidad de los estudios es difícil resumir los resultados. Uno de los objetivos del consenso de las definiciones para las respuestas al tratamiento del pénfigo es la de servir a los investigadores y clínicos en el diseño de estudios con desenlaces homogéneos y comparables. A pesar de que los estudios no tengan grupo de comparación y número de pacientes no sea suficientemente grande, el usar definiciones homogéneas facilitaría el cálculo de estimados conjuntos en un meta análisis. Debido a que no se ha determinado un régimen y dosificación formalizada de RTX en pénfigo, en los estudios de series de casos los pacientes han sido tratados con diferentes dosis y regímenes de RTX. En algunos casos se ha dado dosis múltiples de mantenimiento o por recaídas. Todas estas limitaciones aumentan la incertidumbre del potencial efecto de RTX en los pacientes con pénfigo refractario y con contraindicación a CE.



Respecto a la seguridad de RTX, aunque los estudios han reportado que la mayoría de los pacientes toleraron bien el tratamiento, también se han reportado eventos adversos serios. En una serie se excluyeron a dos pacientes por presentar una reacción adversa severa reactiva a la infusión suficientemente grave para interrumpir el tratamiento, ambos pacientes desarrollaron insuficiencia respiratoria severa con hipotensión. Otros cuatro pacientes tuvieron una grave recaída del pénfigo inmediatamente después de la infusión del RTX, necesitando un incremento substancial de la dosis de CE. En otra serie, dos pacientes presentaron reacciones adversas serias, uno de ellos falleció por septicemia. En otra serie que utilizó dosis más bajas de RTX, se observó una alta tasa de infecciones. En base a ensayos clínicos aleatorizados en poblaciones con otra condición médica, RTX se ha asociado a riesgo de muerte por eventos adversos serios, como la infección por pneumocystis, necrosis epidermal tóxica y leuco encefalopatía multifocal progresiva (Bermudez 2010, Quartier 2003). Algunos investigadores han propuesto que el riesgo de infecciones está asociado al uso de altas dosis de CE o múltiples ciclos de RTX, sugiriendo el uso de IGIV como una estrategia para la prevención de eventos adversos serios, pero esto aún no ha sido demostrado. Mientras no se realicen estudios prospectivos de diseño adecuado, y considerando que no existe consenso en las dosis y régimen, el perfil de seguridad de RTX en el tratamiento de pacientes con pénfigo es también incierto.



Un aspecto importante en los casos presentados en las series de casos y que es de relevancia en los pacientes que tienen contraindicación de uso de CE, es que se desconoce si RTX logra disminuir las dosis acumuladas de CE en los pacientes. La población de interés de la pregunta PICO de esta evaluación, no solo son refractarios a terapias previas, sino también sufren de reacciones adversas serias asociadas con el uso de CE. Es por lo tanto, de interés en el tratamiento, no solo lograr la curación de las

lesiones y evitar la aparición de lesiones nuevas, si no también evitar la exposición de CE o reducirla significativamente, de tal forma que el paciente no continúe afectándose. Todos los reportes utilizaron concomitantemente CE con diferentes regímenes de RTX. Algunos pocos estudios describieron que las dosis de CE finales fueron menores a las dosis iniciales, pero esta presentación no resulta adecuada porque no se puede determinar cuál es el efecto ahorrador de CE de RTX. La información de estas series de casos no puede aclarar si el uso de RTX disminuye la exposición, y por lo tanto el daño, asociado a los CE. El reto es también mejorar la calidad de vida de los pacientes y tampoco se sabe cuál es el efecto de RTX en la calidad de vida.



Actualmente, existe gran incertidumbre respecto a la seguridad de RTX en los pacientes con pénfigo. No existen estudios prospectivos de fase II que hayan evaluado los eventos adversos de RTX en los pacientes con pénfigo y la mayoría de la información sobre su seguridad proviene de estudios en pacientes con linfoma y artritis reumatoide, pero se trata de pacientes con diferentes condiciones médicas, factores pronósticos y en los que se usan diferentes protocolos de dosis y regímenes de RTX. En el registro Nacional de la seguridad de RTX en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes, los pacientes con pénfigo solo representan el 10% de los casos reportados (Tony 2011). Aunque los eventos adversos más comúnmente reportados se relacionan con las infusión de RTX y son de grado leve a moderado, también se reportaron eventos graves como anafilaxia y angioedema (Kanwar). El incierto beneficio de este medicamento así como la falta de información acerca de la seguridad, en estudios prospectivos y grandes, no se equiparan con sus altos costos, considerando que es difícil discernir si los potenciales beneficios pueden generalizarse a los pacientes de interés de esta evaluación, debido a la heterogeneidad de los estudios disponibles. Los potenciales beneficios que proceden de estudios de baja calidad metodológica. Esta situación aumenta la incertidumbre respecto al verdadero valor que ofrece RTX a cambio de su alto valor.



No existen guías de práctica clínica basadas en evidencia fuerte para el manejo del pénfigo. En su lugar, los expertos han desarrollado recomendaciones en base a consensos. Según estas recomendaciones, los CE constituyen la primera línea de tratamiento. Los agentes ahorradores de CE se deben introducir lo más pronto posible con la finalidad de ir disminuyendo las dosis, y por tanto la exposición, de los CE. Cuando los pacientes son refractarios o desarrollan eventos adversos serios, los expertos internacionales recomiendan adicionar los siguientes inmunosupresores en primer orden: azatioprina y MMF; y en segundo orden, cuando fallan los anteriores, a RTX, inmunoglobulinas, ciclofosfamida, dapsona o metotrexato. Se debe mencionar que se encuentran disponibles en el petitorio de Essalud algunos medicamentos del segundo grupo de medicamentos recomendados por el comité de expertos internacionales, del que podrían hacer uso los clínicos locales para el manejo de los pacientes.

RTX en una droga aun en investigación con varios aspectos aún por determinar respecto a las dosis y regímenes en pacientes con pénfigo. Se ha planteado como razón para la falta de esta investigación a la rareza de la enfermedad, dificultando el reclutamiento, lo cual resulta en estudios de poco poder. No obstante, aun con los datos provenientes de estudios de baja calidad, la falta del uso regular de las definiciones de los desenlaces de respuesta al tratamiento consensuadas por el comité de expertos, es difícil agrupar los hallazgos. No existe duda que se requiere mayor investigación para determinar con mayor consistencia los efectos de RTX en este tipo de pacientes. Una estrategia usada por otras enfermedades de rara ocurrencia es la utilización de registros internacionales prospectivos para determinar de manera menos sesgada los efectos de beneficio y daño de RTX en el pénfigo refractario y con contraindicación a CE.

Por todo lo anterior, podemos concluir que a la fecha no se disponen de evidencias suficientes para sustentar el uso de RTX como una alternativa terapéutica más eficaz y segura que el uso de otros inmunosupresores para los pacientes con diagnóstico de pénfigo eritematoso refractario y con contraindicación de uso de CE por eventos adversos severos.



VI. CONCLUSIONES

- Hasta el momento, no se ha identificado evidencia directa para responder si el uso de RTX en terapia combinada con azatioprina o mofetil MMFes mas efectiva y segura que la terapia con azatioprina o mofetil MMFen pacientes con diagnóstico de pénfigo eritematoso refractario y con contraindicaciones para el uso de corticoides por eventos adversos serios.



- Actualmente, toda la información del uso de RTX en el tratamiento del pénfigo refractario y/o con contraindicación a CE procede de reportes de series de casos con alta heterogeneidad entre los estudios. Se incluyeron predominantemente casos de PV, RTX se aplico utilizando los protocolos de linfoma o artritis reumatoide, o modificaciones de ellas. Además, no existe una aplicación general de los desenlaces consensuados a fin de agrupar los resultados.

- En los reportes de casos se observo una tasa de remisión entre el 50 y 60% de los casos. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de las intervenciones y de las definiciones de los desenlaces es difícil no fue posible asociar este efecto a un régimen de RTX específico.



- Respecto a la seguridad de RTX, aunque los estudios han reportado que la mayoría de los pacientes toleraron bien el tratamiento, también se han reportado eventos adversos serios. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en las series de casos estuvieron asociadas a la infusión. Pero, en estudios controlados, RTX se ha asociado a otros eventos adversos serios como la infección por pneumocystis, necrosis epidermal toxica y leuco encefalopatía multifocal progresiva. Mientras no se realicen estudios prospectivos de diseño adecuado, y considerando que no existe consenso en las dosis y régimen, el perfil de seguridad de RTX en el tratamiento de pacientes con pénfigo es también incierto.

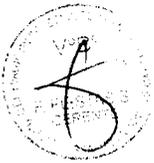
- Se desconoce si RTX disminuye las dosis acumulada de CE en los pacientes. Todos los reportes utilizaron concomitantemente CE con diferentes regimenes de RTX y los estudios no presentaron los datos de las dosis acumuladas a las que estuvieron expuestos los pacientes.

- En el petitorio de essalud se encuentran disponibles medicamentos como ciclofosfamida y metotrexato, los cuales están en el grupo de agentes de última línea, recomendado por las guías consensuada por los expertos para los pacientes con pénfigo refractario o con contraindicación de CE.

- Así, no se ha encontrado en la presente evaluación de tecnología sanitaria evidencia consistente que establezca cual es el beneficio neto atribuible al uso de RTX por sobre otros inmunosupresores en pacientes con pénfigo eritematoso refractario y con contraindicación de uso de CE por eventos adversos severos, considerando que a la fecha se disponen de otros inmunosupresores de tercera línea recomendados en las guías consensuadas del manejo de pénfigo.



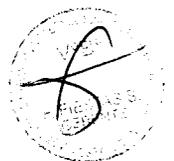
Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de RTX como una alternativa de tratamiento para pacientes con diagnóstico de pénfigo eritematoso refractario y con contraindicación a uso de CE por efectos adversos severos.



VII. RECOMENDACIONES

Otras alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para los pacientes con pénfigo refractario y con contraindicación al uso de cortico esteroides por efectos adversos severos. Entre estas, tal como lo recomienda guía de diagnóstico y tratamiento de pénfigo de la European Dermatology Forum realizada en cooperación con la European Academy of Dermatology and Venearology 2014, entre otras, se incluyen otros adyuvantes, algunos de los cuales se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, pudiendo representar una alternativa costo-efectiva para la Institución.

El equipo técnico del IETSI estará atento a la publicación de nueva evidencia respecto al uso de RTX en los pacientes refractarios y con contraindicación de uso de cortico esteroides, para ser considerado en una nueva evaluación.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tron F, Gilbert D, Mouquet H, Joly P, Drouot L, Makni S, et al. Genetic factors in pemphigus. *J Autoimmun.* 2005 Jun; 24(4):319–28.
2. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *Journal of Clinical Investigation* 2006; 116(5):1159–66.
3. Salato VK, Hacker-Foegen MK, Lazarova Z, Fairley JA, Lin MS. Role of intramolecular epitope spreading in pemphigus vulgaris. *Clinical Immunology* 2005; 116:54–64.
4. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1974; 38(3):382–7.
5. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *Archives of Dermatology* 2007; 57: 622–8.
6. Warren SJ, Lin MS, Giudice GJ, et al. The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. Cooperative group on Fogo Selvagem research. *N Engl J Med.* 2000; 343:23–30.
7. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev.* 2010; 9:A379–A382.
8. Abreu-Velez AM, Hashimoto T, Bollag WB, et al. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:599–608.
9. Goon AT, Tan SH. Comparative study of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Singapore. *Australasian Journal of Dermatology* 2001; 42:172–5.
10. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem): II current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol.* 1989; 92:4–12.
11. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2011 Nov; 9(11):927–47.
12. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jun; 58(6):1043–6.
13. FDA. RTX. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s5388lbl.pdf.
14. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and

Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Mar; 29(3):405–14.

15. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M et al. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, RTX, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol* 2012; 166: 154–160.
16. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with RTX and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772–1779.
17. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC et al. A single cycle of RTX for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: 545–552.
18. Craythorne E, du Viver A, Mufti GJ, Warnakulasuriya S. RTX for the treatment of corticosteroid-refractory pemphigus vulgaris with oral and skin manifestations. *J Oral Pathol Med*. 2011 Sep; 40(8):616-20.
19. Leshem YA, David M, Hodak E, Waitman DA, Vardy D, Israeli M, Eskin-Schwartz M, Bergman R, Mimouni D. A prospective study on clinical response and cell-mediated immunity of pemphigus patients treated with RTX. *Arch Dermatol Res*. 2014 Jan; 306(1):67-74.
20. de Sena Nogueira Maehara, L., Huizinga, J. and Jonkman, M.F. (2015), RTX therapy in pemphigus foliaceus: report of 12 cases and review of recent literature. *British Journal of Dermatology*, 172: 1420–1423.
21. Heelan K, Al-Mohammed F, Smith MJ, Knowles S, Lansang P, Walsh S, et al. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose RTX protocol. *JAMA Dermatol*. 2014 Jul; 150(7):703–8.
22. Bermudez A, Marco F, Conde E, Mazo E, Recio M, Zubizaretta A. Fatal varicella zoster infection following RTX and chemotherapy treatment in a patient with follicular lymphoma. *Haematologica* 2000; 85:894-5.
23. Quartier P, Tournilhac O, Archimbaud C, et al. Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (RTX) treatment. *Clin Infect Dis* 2003; 36:e47-e49.
24. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kotter I, et al. Safety and clinical outcomes of RTX therapy in patients with different autoimmune diseases: Experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R75.
25. Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, Koga H, Ishii N, Dainichi T, et al. Efficacy and safety of RTX treatment in Indian pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011.
26. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2011 Nov; 9(11):927–47.

