

Rituximabe para o tratamento de
linfoma não Hodgkin de células B,
folicular, CD20 positivo, não tratado
previamente em combinação
com quimioterapia.

Dezembro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar- ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva –exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde(DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	2
2.	A DOENÇA	4
2.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	4
3.	A TECNOLOGIA	7
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	10
4.1.	Evidência Clínica	13
4.2.	Avaliação econômica.....	17
4.3.	Análise de Impacto Orçamentário	21
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	22
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	23
8.	REFERÊNCIAS.....	24



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rituximabe subcutâneo (MabThera® SC)

Indicação: Linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Contexto: O linfoma não Hodgkin (LNH) é um câncer do tecido linfático, que causa aumento dos gânglios desse tecido e sintomas generalizados. O tipo folicular é um tipo de baixo grau ou indolente, que se desenvolve lentamente, por muitos anos, muitas vezes assintomático. O LNH pode ser classificado em 4 estágios (I – IV) de acordo com o número de sítios envolvidos e a presença da doença acima ou abaixo do diafragma. Aproximadamente 85% dos casos são estágio III ou IV no momento da apresentação, com frequente envolvimento da medula óssea. Linfomas foliculares são altamente responsivos ao tratamento, mas o efeito deste na sobrevida é modesto, com poucos pacientes alcançando a cura (média de sobrevida entre 6 e 10 anos). Os esquemas quimioterápicos combinados ao rituximabe são geralmente recomendados como primeira linha de tratamento em pacientes com linfoma folicular em estágio avançado.

Pergunta: O uso de rituximabe por via subcutânea é eficaz e seguro em pacientes com LNH do tipo folicular quando comparado ao rituximabe por via intravenosa?

Evidências científicas: Identificou-se um ensaio clínico randomizado, fase III, conduzido com o objetivo de avaliar a não-inferioridade farmacocinética de rituximabe por via subcutânea (SC) 1.400mg versus rituximabe por via intravenosa (IV) 375mg/m² combinado com quimioterapia, em pacientes com LF CD20 positivo grau 1-3, e também para investigar se a via de administração SC prejudicaria a atividade antilinfoma do rituximabe. A média de concentração sérica mínima (C_{trough}) foi 83,13 µg/ml no grupo IV e 134,58 µg/ml no grupo SC (razão de 1,62; IC 90%: 1,36-1,94), mostrando a não inferioridade de rituximabe SC. O perfil de eventos adversos também foi similar entre os grupos. Os resultados sugerem a não inferioridade da formulação subcutânea do medicamento em relação à intravenosa.

Análise de Custo-Minimização: No modelo de custo-minimização, foram comparados o rituximabe SC com a apresentação IV. Os resultados da análise apontam para custos de tratamento equivalentes entre ambas as formulações, indicando que a incorporação da formulação subcutânea ao SUS não deverá proporcionar gastos adicionais ao sistema. Na análise de sensibilidade a única variável que foi considerada foi a superfície corpórea média,



que influencia diretamente no custo total de tratamento. A superfície corporal implicou uma variação de \pm R\$ 3.486,84 nos gastos anuais.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O preço proposto para incorporação do medicamento torna igual o custo anual de tratamento do rituximabe intravenoso (já disponível no SUS) ao do rituximabe subcutâneo. Desse modo, independentemente da taxa de difusão da tecnologia ao longo do tempo ou da população que de fato irá migrar para a nova apresentação, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da nova tecnologia será nulo.

Recomendação da CONITEC: Após discussão sobre as evidências apresentadas, na 51ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 30 de novembro e 1º de dezembro de 2016, o plenário recomendou preliminarmente a não incorporação do medicamento rituximabe subcutâneo para linfoma Não-Hodgkin folicular. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O linfoma não-Hodgkin (LNH) é um câncer do tecido linfático que causa aumento dos gânglios desse tecido e sintomas generalizados. O sistema linfático produz, armazena e distribui os linfócitos (células do sistema imunológico com alta atividade no combate a infecções). O LNH folicular é um tipo de linfoma de baixo grau ou indolente, que se desenvolve lentamente, por muitos anos, muitas vezes assintomático. Os pacientes com linfoma folicular normalmente apresentam edema indolor dos gânglios linfáticos no pescoço, axilas ou virilhas. Os sintomas B, ou sistêmicos, são raros e incluem febre, fadiga, sudorese noturna e perda de peso inexplicada (1).

O LNH pode ser classificado em 4 estágios (I – IV) de acordo com o número de sítios envolvidos e a presença da doença acima ou abaixo do diafragma(1). A Tabela 1 apresenta o sistema de estadiamento desse câncer.

TABELA 1 - SISTEMA DE ESTADIAMENTO DE ANN ARBOR PARA LNH(2).

Estágio	Descrição	Subestágio
I	Cadeia linfonodal única. Localização/órgão extranodal único, localizado.	I _E
II	Duas ou mais cadeias linfonodais, mesmo lado do diafragma. Local/órgão extranodal único, localizado com seus linfonodos regionais, com ou sem outras cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma.	II _E
III	Cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma com ou sem local/órgão extranodal único, localizado.	III _E
	OU Sítio extranodal do baço.	III _S
	OU Ambos.	III _{SE}
IV	Comprometimento difuso ou multifocal de órgãos extranodais com ou sem linfonodos regionais; órgão extranodal isolado e linfonodos não regionais.	
Qualquer	Sem perda de peso/febre/sudorese.	A
	Com perda de peso/febre/sudorese.	B



Em 2013, o Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM (3) registrou 3.734 óbitos por LNH. Segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer – INCA, eram esperados 9.640 novos casos da doença no Brasil em 2012(4).

Aproximadamente 85% dos casos são estágio III ou IV no momento da apresentação, com frequente envolvimento da medula óssea(5). O fígado, baço e nódulos mesentéricos estão frequentemente envolvidos(5). Linfomas foliculares frequentemente progredem lentamente e não necessitam terapia imediata. Regressões espontâneas temporárias são observadas em mais de 30% dos casos. Tais linfomas são altamente responsivos ao tratamento, mas o efeito na sobrevida é modesto (média de sobrevida varia entre 6 a 10 anos), com poucos pacientes alcançando a cura (5).

Contudo, a maioria dos pacientes tem doença em estágio avançado no momento do diagnóstico (6). Pacientes assintomáticos não necessitam de tratamento imediato, salvo aqueles com doença nodal sintomática, órgãos-alvo funcionalmente comprometidos, sintomas B, doença extranodal sintomática ou citopenias (6). A opção de observação foi avaliada em diversos estudos prospectivos randomizados, sem diferenças na sobrevida global (6).

2.2 Tratamento

O tratamento da doença depende do estadiamento do tumor. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – PCDT (2) adota um tratamento que varia de acordo com a classificação do tumor. Aos pacientes com linfoma folicular com grau 1-2 ou 3, o PCDT recomenda simplesmente o acompanhamento dos pacientes sem necessitar de terapia antineoplásica até o aparecimento de sintomas, sinais de aumento da massa tumoral ou acometimento da função de algum órgão extralinfático.

Os esquemas quimioterápicos combinados ao rituximabe são geralmente recomendados como primeira linha de tratamento em pacientes com linfoma folicular em estágio avançado. A Tabela 2 ilustra esses esquemas terapêuticos.



TABELA 2 - REGIMES TERAPÊUTICOS DE PRIMEIRA LINHA NO TRATAMENTO DE LINFOMA FOLICULAR NOS ESTÁGIOS II, III, E IV(7).

Indicação	Terapia
Primeira linha	Rituximabe + ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP) Rituximabe + ciclofosfamida, vincristina e prednisona (R-CVP) Rituximabe + bendamustina (BR) Rituximabe + regimes contendo fludarabina
Idosos/enfermos	Agentes alquilantes ± rituximabe
Manutenção	Rituximabe

TABELA 3 - ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO R-CHOP. MANUAL DE ONCOLOGIA HARRISON, 2014(8).

Rituximabe, 375 mg/m², IV, no dia 1

Ciclofosfamida, 750 mg/m², IV, no dia 1

Doxorubicina (hidroxidaunorrubicina), 50 mg/m², IV, no dia 1

Vincristina, 1,4 mg/m² (máx. 2 mg), IV, no dia 1

Prednisona, 100 mg/dia, VO, nos dias 1-5

Ciclo administrado a cada 21 dias. IV: intravenoso; VO: via oral.

Para os respondedores ao rituximabe, duas abordagens estão presentes para tratamento pós-indução: consolidação e manutenção. A primeira consiste num tratamento intensificado de curto prazo com altas doses de quimioterapia seguidas de transplante de células-tronco hematopoiética autóloga e radioimunoterapia. Já a terapia de manutenção é de longa duração administrada por um período fixo ou indefinido até a progressão, após o primeiro tratamento ou nos casos de recidiva (2).

No linfoma folicular, a maioria dos pacientes que são responsivos ao tratamento de primeira linha apresenta recidiva. As opções de tratamento para tais recidivas incluem CHOP, R-CHOP, rituximabe em regime monoterápico, radioterapia local e radioimunoterapia (2).



3. A TECNOLOGIA

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (combinação da região variável do anticorpo de camundongo com a região constante do anticorpo humano) contra a proteína de superfície celular CD20, tendo sua ação pela depleção seletiva das células B CD20+ periféricas (9). Atualmente ele está disponível no SUS pela via intravenosa, e esta demanda é para incorporá-lo pela via subcutânea.

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: rituximabe.

Nome comercial: MabThera®SC.

Fabricante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Indicação aprovada na ANVISA: o rituximabe é indicado, dentre outras situações, no tratamento de(10):

Linfoma não-Hodgkin

- pacientes com linfoma não-Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia;
- pacientes com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP;
- pacientes com linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratado previamente, em combinação com quimioterapia;
- pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.

Indicação proposta para incorporação: Pacientes com linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo não tratados previamente, em combinação com quimioterapia.

Posologia / tempo de tratamento:

Pré-medicação, que consiste de analgésico/antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico, deverá ser sempre dada antes de cada administração do rituximabe (via subcutânea).



Pré-medicação com glicocorticóide também deve ser considerada, especialmente se o rituximabe não estiver sendo administrado em associação com quimioterapia que contenha esteróide.

Todos os pacientes devem receber sua primeira dose (ciclo 1) por administração intravenosa. Durante o primeiro ciclo, o paciente tem maior risco de apresentar uma reação relacionada à infusão, que pode ser tratada, efetivamente, por meio da redução da velocidade de infusão ou sua interrupção. A velocidade inicial recomendada para infusão é de 50 mg/h; posteriormente, essa velocidade poderá ser aumentada em 50 mg/h, a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h.

Tratamento inicial (indução)(10)

Terapia em combinação

O rituximabe por via subcutânea deve ser administrado no dia 0 ou no dia 1 de cada ciclo de quimioterapia após administração do componente glicocorticoide da quimioterapia, se pertinente (11).

No primeiro ciclo, a dose recomendada de rituximabe (via intravenosa), em combinação com qualquer quimioterapia, é 375 mg/m² de superfície corpórea por infusão. Nos ciclos subsequentes, a dose recomendada é uma injeção subcutânea de rituximabe em dose fixa, em combinação com qualquer quimioterapia, independentemente da área de superfície corpórea do paciente.

- Primeiro ciclo de rituximabe (via intravenosa) com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CVP) + 7 ciclos (via subcutânea) com CVP (21 dias/ciclo)
- Primeiro ciclo de rituximabe (via intravenosa) com mitoxantrona, clorambucil e prednisolona (MCP) + 7 ciclos (via subcutânea) com MCP (28 dias/ciclo)
- Primeiro ciclo de rituximabe (via intravenosa) com CHOP + 7 ciclos (via subcutânea) com CHOP (21 dias/ciclo), ou um total de 6 ciclos (primeiro ciclo intravenoso e depois 5 ciclos subcutâneos), se uma remissão completa for alcançada após 4 ciclos.
- Primeiro ciclo de rituximabe (via intravenosa) com ciclofosfamida, doxorubicina, teniposido e prednisona (CHVP) -interferona + 5 ciclos (via subcutânea) com CHVP-interferona (21 dias/ciclo).

Tratamento de manutenção(10)



Após resposta à terapia de indução, os pacientes não tratados previamente podem receber a terapia de manutenção com rituximabe SC em dose fixa, uma vez a cada dois meses até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (12 administrações).

Após resposta à terapia de indução, os pacientes com recaída/refratários podem receber terapia de manutenção uma vez a cada três meses, até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos.

Preço proposto para incorporação:

Quadro 1 - Apresentação e preços disponíveis

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) **
Solução injetável subcutânea com 1.400mg de rituximabe em 11,7mL	R\$ 2.490,57	R\$ 6.777,74

*Preço apresentado pelo demandante. *PMVG 0% = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), com desoneração de ICMS, conforme lista de preços da CMED de setembro de 2016.

Contra-indicações: pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe (RTX) e a componentes do produto ou a proteínas murinas. Contra-indicado para pacientes pediátricos(10).

Eventos adversos:

Muito comuns (≥10%): eritema no local da injeção, neutropenia, leucopenia, infecções bacterianas, infecções virais, angioedema, náusea, prurido, *rash*, febre, calafrio, astenia, cefaleia, redução dos níveis de IgG, bronquite, alopecia, trombocitopenia.

Comuns (≥1% e <10%): dor no local da injeção, edema no local da injeção, sepse, pneumonia, infecção febril, herpes zóster, infecções no trato respiratório, infecções fúngicas, infecções de etiologia desconhecida, anemia, trombocitopenia, hipersensibilidade, hiperglicemia, diminuição de peso, edema periférico, edema facial, aumento de DHL, hipocalcemia, parestesia, hipoestesia, agitação, insônia, vasodilatação, tontura, ansiedade, distúrbio do lacrimejamento, conjuntivite, zumbido, otalgia, infarto do miocárdio, arritmia, fibrilação atrial,



taquicardia, distúrbio cardíaco, hipertensão, hipotensão ortostática, hipotensão, broncoespasmo, doença respiratória, dor no peito, dispneia, tosse, rinite, vômito, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, dispepsia, obstipação, anorexia, irritação da garganta, urticária, alopecia, sudorese, suores noturnos, hipertonia, mialgia, artralgia, dor nas costas, dor no pescoço, dor tumoral, rubor, mal estar, resfriado, bronquite aguda, sinusite, hepatite B, pancitopenia, granulocitopenia, distúrbios da pele, cansaço, tremores(10).

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Data de submissão: 22/08/2016.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A sobre eficácia e segurança da nova apresentação subcutânea de rituximabe (via subcutânea) para o tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta estruturada (PICO), descrita no Quadro 2.

QUADRO 2 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com linfoma não-Hodgkin folicular
Intervenção (tecnologia)	Rituximabe (via subcutânea)
Comparação	Rituximabe (via intravenosa).
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, segurança, bioequivalência, parâmetros farmacocinéticos, depleção de células B de sangue periférico, resposta global ao concluir o tratamento de indução, segurança, e imunogenicidade.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real. Estudos econômicos.

Pergunta: O uso de rituximabe por via subcutânea é eficaz e seguro em pacientes com LNH do tipo folicular quando comparado ao rituximabe por via intravenosa?

O demandante realizou buscas eletrônicas até agosto de 2015 em todas as bases obrigatórias, sugeridas pela diretriz para elaboração de pareceres técnico-científicos do



Ministério da Saúde, (Registro Cochrane Central de Ensaio Controlados, *The Cochrane Library*, MEDLINE (via Pubmed), LILACS e CRD - *Centre for Reviews and Dissemination*) e uma base opcional (Embase). Estratégias descritas no Quadro 3.



QUADRO 3 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Fonte	Estratégia de busca
Pubmed	<p>Linha da Patologia ou Condição: (("Lymphoma, Follicular"[Mesh] OR "Follicular Lymphomas" OR "Lymphomas, Follicular" OR "Follicular Lymphoma" OR "Lymphoma, Nodular" OR "Lymphomas, Nodular" OR "Nodular Lymphoma" OR "Nodular Lymphomas" OR "Giant Follicular Lymphoma" OR "Lymphoma, Giant Follicular" OR "Brill-Symmers Disease" OR "Brill Symmers Disease" OR "Disease, Brill-Symmers" OR "Follicular Lymphoma, Giant" OR "Follicular Lymphomas, Giant" OR "Giant Follicular Lymphomas" OR "Lymphomas, Giant Follicular" OR "Lymphoma, Small Cleaved-Cell, Follicular" OR "Lymphocytic Lymphoma, Nodular, Poorly-Differentiated" OR "LymphomaLymphocytic, Nodular, Poorly Differentiated" OR "Small Follicular Center-Cell Lymphoma" OR "Small Follicular Center Cell Lymphoma" OR "Lymphoma, Small Cleaved Cell, Follicular" OR "Lymphoma, Small Follicular Center-Cell" OR "Lymphoma, Small Follicular Center Cell OR "Lymphoma, Small Lymphoid, Follicular" OR "Small Cleaved-Cell Lymphoma, Follicular" OR "Small Cleaved Cell Lymphoma, Follicular" OR "Lymphocytic Lymphoma, Nodular, Poorly Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Nodular, Poorly-Differentiated" OR "Lymphoma, Large-Cell, Follicular" OR "Nodular Large Follicular Center-Cell Lymphoma" OR "Nodular Large Follicular Center Cell Lymphoma" OR "Large Lymphoid Lymphoma, Nodular" OR Large-Cell Lymphoma, Follicular" OR "Large Cell Lymphoma, Follicular" OR "Lymphoma, Follicular Large-Cell" OR "Lymphoma, Follicular Large Cell" OR "Histiocytic Lymphoma, Nodular" OR "Histiocytic Lymphomas, Nodular" OR "Lymphoma, Nodular Histiocytic" OR "Lymphomas, Nodular Histiocytic" OR "Nodular Histiocytic Lymphoma" OR "Nodular Histiocytic Lymphomas" OR "Lymphoma, Large Cell, Follicular" OR "Lymphoma, Large Lymphoid, Nodular" OR "Lymphoma, Nodular, Large Follicular Center Cell" OR "Follicular Large-Cell Lymphoma" OR "Follicular Large Cell Lymphoma" OR "Follicular Large-Cell Lymphomas" OR "Large-Cell Lymphomas, Follicular" OR "Lymphomas, Follicular Large-Cell" OR "Lymphoma, Nodular, Large Follicular Center-Cell" OR "Lymphoma, Histiocytic, Nodular" OR "Lymphoma, Follicular, Grade 2" OR "Follicular Lymphoma, Grade 2" OR "Lymphoma, Follicular, Grade 3" OR "Follicular Lymphoma, Grade 3" OR "Lymphoma, Mixed-Cell, Follicular" OR "Lymphoma, Follicular, Mixed Cell" OR "Lymphoma, Follicular, Mixed Lymphocytic-Histiocytic" OR "Lymphoma, Follicular, Mixed Small and Large Lymphoid" OR "Lymphoma, Follicular, Small and Large Cleaved-Cell" OR "Lymphoma, Nodular, Mixed Lymphocytic Histiocytic" OR "Lymphoma, Nodular, Mixed Lymphocytic-Histiocytic" OR "Lymphoma, Nodular, Mixed Small and Large Cell" OR "Mixed-Cell Lymphoma, Follicular" OR "Mixed Cell Lymphoma, Follicular" OR "Follicular Mixed-Cell Lymphoma" OR "Follicular Mixed Cell Lymphoma" OR "Follicular Mixed-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Follicular Mixed-Cell" OR "Lymphomas, Follicular Mixed-Cell" OR "Mixed-Cell Lymphomas, Follicular" OR "Lymphoma, Follicular, Small and Large Cleaved Cell" OR "Lymphoma, Follicular, Grade 1" OR "Follicular Lymphoma, Grade 1"))</p> <p>Linha da Intervenção: ("rituximab"[Supplementary Concept] OR "CD20 antibody, rituximab" OR "Mabthera" OR "GP2013" OR "IDEC-C2B8 antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "Rituxan")) AND (Subcut*)</p> <p>Filtro Revisão Sistemática : search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]</p> <p>Filtro Ensaio Clínico : (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-upstudies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR 36etrospecti*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))</p> <p>Filtro estudo observacional: ("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies)).tw." OR "Cohort analy\$.tw." OR "(Follow up adj (study or studies)).tw." OR "(observational adj (study or studies)).tw." OR "Longitudinal.tw." OR "Retrospective.tw." OR "Cross sectional.tw." OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12")</p>
Lilacs	("Lymphoma, Follicular" OR "Follicular Lymphoma" OR "Lymphoma, Giant Follicular" OR "Lymphoma, Nodular" OR "Brill-Symmers Disease" OR "LinfomaFollicular") AND "rituximab") AND ("Infusions, Subcutaneous" OR "Subcutaneous Infusions" OR "InfusionesSubcutâneas" OR "InfusõesSubcutâneas")
Cochrane	Lymphoma Follicular AND rituximab AND subcutaneous



Embase	('follicular lymphoma'/exp AND 'rituximab'/exp AND 'subcutaneous drug administration'/exp OR 'subcutaneous') AND ('systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial') AND('clinical study'/exp OR 'case control study'/exp OR 'case control study' OR 'family study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'randomized controlled trials'/exp OR '6 not 7' OR 'cohort analysis'/exp OR '(cohort adj (study or studies)).mp.' OR '(case control adj (study or studies)).tw.' OR '(follow up adj (study or studies)).tw.' OR '(observational adj (study or studies)).tw.' OR '(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.' OR '(cross sectional adj (study or studies)).tw.' OR 'or/1-5,8-15'))
CRD	(Lymphoma Follicular) AND (rituximab) AND (subcutaneous)

Um total de 246 citações foram encontradas com a estratégia de busca nas 5 bases de dados. Após uso de critério de inclusão e exclusão na leitura de título, resumo, texto integral e avaliação da qualidade segundo critérios recomendados nas Diretrizes Metodológicas para elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde e pelo Nível de Evidência de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, 2 artigos foram incluídos como evidência (Quadro 4).

QUADRO 4. ESTUDOS SELECIONADOS APÓS LEITURA DE TÍTULO, RESUMO E TEXTO INTEGRAL.

Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
SABRINA (Davies et al., 2014)	1B	A
SparkThera (Salar et al., 2014)	2B	B

4.1. Evidência Clínica

Estudo SABRINA(11)

O estudo SABRINA (Davies et. al 2014) consistiu em um ensaio clínico multicêntrico, aberto, randomizado de fase III, com o objetivo de avaliar a não-inferioridade farmacocinética de rituximabe SC 1.400mg versus rituximabe IV 375mg/m², combinado com quimioterapia, em pacientes com LF CD20 positivo grau 1-3. Também foi objetivo investigar se a via de administração SC prejudicaria a atividade antilinfoma do rituximabe.

Foram recrutados pacientes com idade ≥ 18 anos, não tratados previamente, com LF histologicamente confirmado, CD20-positivo de grau 1, 2, ou 3. Os pacientes foram recrutados em 67 centros em 23 países.



Na etapa 1, os pacientes foram randomizados (1:1) para rituximabe IV ou rituximabe SC, sendo estratificados por regime de quimioterapia de indução (CHOP ou CVP), pela pontuação do Índice de Prognóstico Internacional para Linfoma Folicular FLIPI e pela região.

O desfecho primário foi a concentração sérica (C_{trough} ⁱ) de rituximabe observada entre os grupos no ciclo 7 (antes da dose no ciclo 8) do tratamento de indução. Desfechos secundários incluíram a concentração sérica (AUC ⁱⁱ) de rituximabe no ciclos 2 e 7, outros parâmetros farmacocinéticos, depleção de células B de sangue periférico, resposta global ao concluir o tratamento de indução, segurança, e imunogenicidade.

Entre fevereiro de 2010 e outubro de 2011, com *cutoff* de dados em junho de 2012, foram incluídos 127 pacientes. Em ambos os grupos, 63% receberam CHOP e 37% receberam quimioterapia CVP.

A média C_{trough} foi 83,13 µg/ml no grupo IV e 134,58 µg/ml no grupo SC (razão 1,62, IC 90ⁱⁱⁱ: 1,36-1,94), mostrando a não inferioridade de rituximabe SC.

No caso do desfecho sobre a depleção de células B, antes do ciclo 2 já foram observados resultados com contagem mediana de zero células por litro em ambos os grupos antes da dose do ciclo 2 (variação 0,00-8,23 x10⁹ células por litro no grupo SC, e 0,00-0,34 x 10⁹ células por litro no grupo IV). Tal depleção foi mantida durante o tratamento.

A concentração da área sob a curva (AUC) ao longo do tempo nos pacientes que usaram rituximabe SC foi no mínimo, tão elevada quanto à observada após rituximabe IV (razão 1,38, IC 90%: 1,24-1,53).

Quanto aos eventos adversos, 57 (88%) pacientes do braço rituximabe IV apresentaram intercorrências (30 [46%] de grau ≥3), assim como 57 (92%) pacientes do braço de segurança do rituximabe SC (29 [47%] de grau ≥3). O evento mais comum em ambos os grupos foi neutropenia (14 pacientes [22%] no grupo IV e 16 pacientes [26%] no grupo SC). Eventos relacionados à administração do medicamento ocorreram principalmente em grau 1-2, em 21 pacientes (32%) no grupo IV e 31 pacientes (50%) no grupo SC.

ⁱ A menor concentração sérica do fármaco logo antes a próxima dose

ⁱⁱ A biodisponibilidade representa a taxa e extensão de um princípio ativo na circulação, sendo o seu estudo obtido a partir das curvas de concentrações ao longo do tempo. A principal medida estudada neste contexto é a área sob a curva (ASC).

ⁱⁱⁱ Para testes de bioequivalência deve-se construir um intervalo de confiança (IC) de 90% para a diferença das médias dos dados transformados dos medicamentos teste e referência, para os parâmetros área sobre a curva e C_{max} . Resolução RE nº 478, de 19 de março de 2002.



A resposta global ao tratamento utilizando o rituximabe somado a quimioterapia, também se mostrou equivalente em ambos os braços do estudo (84% - IV vs. 90% -SC).

Essa etapa 1 do estudo SABRINA, mostrou a não inferioridade do perfil farmacocinético do rituximabe SC em relação ao rituximabe IV, sendo ambos com um perfil de segurança semelhante. A etapa 2 do estudo ainda está em andamento e irá fornecer mais dados para eficácia e segurança da administração pela via subcutânea.

Estudo SparkThera (12)

Salar et al; 2014 publicaram um estudo de fase IB de duas etapas. A etapa 1 teve o objetivo de determinar uma dose de rituximabe subcutâneo que renderia uma C_{through} de medicamento na mesma faixa do rituximabe IV. A etapa 2 teve o objetivo de demonstrar o C_{through} não inferior de rituximabe SC em relação à apresentação intravenosa.

Os pacientes elegíveis tinham idade ≥ 18 anos, com LF CD20-positivo nos estágios 1,2 ou 3 e expectativa de vida igual ou superior a 6 meses. Deveriam apresentar resposta parcial ou completa ao tratamento IV de rituximabe (monoterápico ou adicionado ao esquema CHOP). Critérios de exclusão incluíram infecções recentes ou histórico de hepatite B.

A randomização dos pacientes entre as etapas 1 ou 2 ocorreu por meio de um esquema estratificado de acordo com o regime de manutenção (a cada 2 meses *versus* a cada 3 meses). Na etapa 1, 124 pacientes que responderam a indução com rituximabe foram aleatoriamente alocados para rituximabe SC nas doses de 375 mg/m^2 , 625 mg/m^2 , ou um grupo adicional de 800 mg/m^2 ou para rituximabe intravenoso (375 mg/m^2).

Na etapa 2, 157 pacientes adicionais foram aleatoriamente alocados (1:1) para rituximabe SC (1.400 mg) ou IV (375 mg/m^2), em intervalos de 2 ou 3 meses.

A duração média da injeção de rituximabe SC de 1.400 mg foi de 5,9 minutos (variando de 2,0 a 13,4).

Dados da etapa 1 mostraram que uma dose fixa de 1.400 mg de rituximabe SC resultaria em C_{through} sérica com valores semelhantes ao rituximabe IV. Na etapa 2, confirmou-se a não inferioridade, com média das razões de $C_{\text{through}}(\text{SC}) : C_{\text{through}}(\text{IV})$ para os regimes de 2 e 3 meses de 1,24 (IC 90%: 1,02-1,51) e 1,12 (IC90%:0,86-1,45) respectivamente.



Quanto ao perfil de segurança entre as formulações, o estudo mostrou que há semelhança (na etapa 2, 79% dos pacientes experimentaram um ou mais eventos adversos em cada grupo). Reações relacionadas à administração do medicamento (principalmente de leve a moderada) ocorreram mais frequentemente após a administração de rituximabe SC.

Efeitos adversos graves foram relatados por 13% dos pacientes em tratamento com rituximabe IV, e 15% (375mg/m²), 15% (625 mg/m²) e 8% (800 mg/m²) dos pacientes tratados com rituximabe SC em cada respectiva dose.

O estudo mostrou a dose fixa de 1.400 mg de rituximabe SC como tendo C_{through} não inferior em relação à dose de 375mg/m² de rituximabe intravenoso durante a manutenção, além de um perfil de segurança comparável.

A Tabela 4 apresenta um resumo dos dois estudos.



TABELA 4 - ESTUDOS INCLUÍDOS PARA ANÁLISE

Autor, data	Davies 2014	Salar 2014
Pais onde estudo foi realizado	67 centros em 23 países	22 países (Europa, Canadá, América do Sul, Ásia-Pacífico e Oriente Médio)
Desenho	Ensaio clínico randomizado	Estudo de fase 1B
População	127 pacientes com idade \geq 18 anos, não tratados previamente, com LF histologicamente confirmado, CD20-positivo de grau 1, 2, ou 3A.	Etapa 1: 124 pacientes com LF; Etapa 2: 154 pacientes com LF.
Intervenção e comparadores	Rituximabe IV (375 mg/m ²) ou rituximabe SC (1.400 mg)	Etapa 1: rituximabe SC (375 mg/m ² , 625 mg/m ² ou um grupo adicional de 800 mg/m ²) ou rituximabe IV (375 mg/m ²); Etapa 2: rituximabe SC (1.400 mg) ou IV (375 mg/m ²).
Desfechos	Proporção de C _{trough} sérica de rituximabe.	Proporção de C _{trough} sérica de rituximabe.
Resultados	<u>Média de C_{trough}:</u> Grupo IV: 83,13 μ g/mL; Grupo SC: 134,58 μ g/mL; Proporção 1,62, IC 90%: 1,36-1,94 - mostrando a não inferioridade de rituximabe SC.	<u>Média de C_{trough}:</u> A dose fixa de 1.400 mg de rituximabe SC foi confirmada como tendo níveis C _{trough} não inferiores em relação a dose de 375 mg/m ² de rituximabe IV durante a manutenção, com um perfil de segurança comparável.
Limitações	Pequeno tamanho amostral	Perfil heterogêneo dos pacientes
Nível de evidência/Grau de recomendação	1B/A	2B/ B

IV: intravenoso; SC: subcutâneo; IC: intervalo de confiança; LF: linfoma folicular.

4.2. Avaliação econômica

Trata-se da solicitação de incorporação de uma apresentação subcutânea de um princípio ativo (rituximabe) já disponível no SUS para a mesma indicação, sem alegação e comprovação de benefício adicional em termos de efetividade. Além disso, a proposta de preços do demandante é equivalente ao uso da apresentação intravenosa disponível, ou seja, sem potenciais alterações nos custos e nas consequências comparativas. Desse modo o demandante apresentou um estudo de custo-minimização como modelo de avaliação econômica.

QUADRO 5 - CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Comparação de custo-minimização	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Rituximabe subcutâneo	Adequado
3. Comparadores	Rituximabe intravenoso	Adequado
4. População-alvo	Pacientes adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico de LF, CD20 positivo, não tratado previamente	Adequado
5. Desfechos	Custos médicos diretos (custos de aquisição dos medicamentos comparados)	Adequado
6. Horizonte temporal	6 meses	Adequado ao escopo
7. Taxa de desconto	Não foi aplicada	Adequado ao horizonte
8. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
9. Tipos de custos	Custos de aquisição dos medicamentos comprados	Adequado
10. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Rituximabe SC: Primeiro ciclo com rituximabe IV 375mg/m ² , seguido de 7 ciclos com rituximabe SC (1.400mg). No total serão administrados 8 ciclos de 21 dias. Rituximabe IV: 8 ciclos de 21 dias de rituximabe IV 375mg/m ²	
11. Origem dos dados econômicos	O custo do rituximabe IV: contratos de aquisição publicados no Diário oficial da União (DOU). Custo do rituximabe SC foi proposto pelo fabricante a fim de produzir um custo total de tratamento equivalente ao rituximabe IV.	Adequado
12. Origem dos dados de eficácia	O estudo SABRINA e o estudo SparkThera, ambos de 2014(11,12), que compararam a farmacocinética das apresentações.	Adequado. Os estudos concluíram pela não inferioridade da formulação SC em relação a IV.
13. Resultados da análise	Ambas as apresentações custando anualmente R\$ 19.924,56	Adequado o relato.
14. Análise de sensibilidade	Rituximabe SC vs. Rituximabe IV: Foi realizada uma análise de sensibilidade	Adequado. O principal parâmetro foi variado.



	variando os parâmetros de superfície corpórea média do paciente tratado em \pm 20% do valor apresentado no cenário base.	
15. Resultado das análises de sensibilidade	A superfície corporal implicou uma variação de \pm R\$ 3.486,84 nos gastos anuais	Adequado o relato.

No modelo de custo-minimização, foram comparados o rituximabe SC com a apresentação intravenosa, sendo que para essa apresentação a dose do medicamento é medida pela superfície corporal do paciente (m^2). Nesse caso o demandante utilizou dados da pesquisa de Orçamento Familiar (POF), 2008-2009, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE). Foi considerada a média de superfície corporal de $1,74m^2$ por paciente, e tal parâmetro foi avaliado posteriormente na análise de sensibilidade. Os parâmetros do modelo estão resumidos na Tabela 5.

TABELA 5 - PARÂMETROS DO MODELO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

Parâmetros	Rituximabe SC	Rituximabe IV
Custo unitário	Preço proposto pelo fabricante	Diário oficial da união (22/12/2015 – extrato de contrato 182/2015) (67)
Regime posológico	Bula do medicamento (52)	PCDT em oncologia (2014) (3)
Superfície corporal média	Não aplicável	$1,74 m^2$ (66)
Compartilhamento de dose	Não aplicável	Sim
Horizonte temporal	6 meses (8 ciclos com intervalo de 21 dias)	6 meses (8 ciclos com intervalo de 21 dias)

IV: intravenoso; SC: subcutâneo; PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

O frasco de rituximabe intravenoso contém 500mg de medicamento. Uma pessoa com média de $1,74m^2$ de superfície corporal consome 652 mg de medicamento, ou seja, mais de um frasco. Desse modo assumiu-se o fracionamento dessa quantidade a mais, sendo o preço proposto para a incorporação do rituximabe subcutâneo equivalente. Ressaltando-se que a formulação subcutânea exige que a primeira dose seja administrada por via intravenosa, sendo feita a transição para a formulação SC nos ciclos seguintes. O custo da dose inicial foi considerado no cálculo do custo total de tratamento para a formulação SC como forma de



tornar justa a comparação. A Tabela 6 resume os custos anuais de tratamento das duas apresentações e os resultados da análise.

TABELA 6 - CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO

Medicamento	Ciclos	Dose	Custo unitário	Custo Total
Rituximabe SC	1(IV)	375 mg/m ²	R\$ 1.908,48	R\$ 2.490,57
	2-8 (SC)	1.400 mg	R\$ 2.490,57	R\$ 17.433,99
	1-8	-	-	R\$ 19.924,56
Rituximabe IV	1-8	375 mg/m ²	R\$ 1.908,48	R\$ 19.924,56

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Os resultados da análise apontam para custos de tratamento equivalentes entre ambas as formulações, indicando que a incorporação da formulação subcutânea ao SUS não deverá proporcionar gastos adicionais ao sistema. O proponente aponta o fato de que no preço proposto, os frascos de medicação intravenosa podem ter o conteúdo sobressalente reaproveitado para uma nova preparação e que esta prática não é recomendada pela bula do produto. Sendo assim, a formulação subcutânea pode vir a trazer economia de recursos ao sistema por se tratar de um medicamento cuja dose não é dependente da superfície corporal do paciente.

O fato da adoção da formulação SC reduzir o tempo de ocupação de leitos ambulatoriais e seus custos associados também é ressaltado, apesar de não incluída na comparação de custos.

Análise de sensibilidade

A única variável da análise que foi considerada foi a superfície corpórea média, que influencia diretamente no custo total de tratamento. A margem de variação no valor da variável foi de 20% para mais ou para menos. Os preços dos medicamentos não foram variados já que a aquisição é realizada por meio de compra centralizada, tendo valor fixo determinado em contrato. A variação dos parâmetros e os resultados da análise estão dispostos nas Tabelas 7 e 8.



TABELA 7 - PARÂMETROS VARIADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA.

Parâmetros avaliados	Cenário base	Limite inferior	Limite superior
Superfície corpórea do paciente (m ²)	1,74	1,39	2,09

TABELA 8 - RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA

Parâmetros avaliados	CI – Limite Inferior	CI – Limite Superior	Spread
Superfície corpórea do paciente (mg/m ²)	R\$ 3.486,84	-R\$ 3.486,77	R\$ 6.973,61

CI: Custo incremental.

A dose por ciclo por paciente variou proporcionalmente à variação proposta da área de superfície corpórea como mostrado a seguir:

- 1,74m²: 652mg
- 1,39m²: 521mg
- 2,09 m²: 784mg

Pacientes com 1,39m² recebem 131mg a menos comparado aos pacientes do cenário base, resultando em um custo incremental de R\$ 3.486,84. Considerando que pacientes no limite superior (2,09m²) recebem 131mg a mais por ciclo comparando aos pacientes do cenário base, há uma redução do custo incremental de – R\$ 3.486,77. A maior parte dos pacientes encontra-se na faixa intermediária de peso (média de superfície corpórea), onde os valores do cenário base se aplicam.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

O preço proposto para incorporação do medicamento torna igual o custo anual de tratamento do rituximabe intravenoso (já disponível no SUS) ao do rituximabe subcutâneo, também não existem bases inferenciais de que a nova apresentação provoque um aumento na demanda atendida pelo SUS. Desse modo, independente da taxa de difusão da tecnologia ao longo do tempo, ou da população que de fato irá migrar para a nova apresentação, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da nova tecnologia será nulo. A Tabela 9 mostra o resultado da análise de impacto orçamentário construída pelo demandante onde ele propõe



uma taxa de difusão agressiva, com 100% dos pacientes migrando para a apresentação subcutânea logo no primeiro ano.

TABELA 9 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: CENÁRIO AGRESSIVO.

	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Cenário referência	R\$ 18.027.354	R\$ 19.229.121	R\$ 20.380.344	R\$ 21.481.875	R\$ 22.533.554	R\$ 101.652.249
Cenário projetado (base)	R\$ 18.027.354	R\$ 19.229.121	R\$ 20.380.344	R\$ 21.481.875	R\$ 22.533.554	R\$ 101.652.249
Impacto orçamentário incremental	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O NICE (Inglaterra) recomenda o uso de rituximabe SC, desde março de 2014, para o tratamento de LNH em adultos, incluindo aqueles com: LF em estágio III-IV não tratado previamente, em combinação com quimioterapia; LF que apresentaram resposta à terapêutica de indução, linfoma difuso de grandes células B em combinação com CHOP.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência disponível sobre eficácia e segurança do uso do rituximabe subcutâneo para o tratamento de LF em comparação a formulação intravenosa, se resume a dois ensaios clínicos (fase IB e fase III).

Os resultados apresentados pelo estudo SABRINA e SparkThera, sugerem a não inferioridade da formulação subcutânea do medicamento em relação à intravenosa. Os parâmetros utilizados para tal demonstração foram a concentração sérica mínima ($C_{through}$), Área sob a curva (AUC) e atividade antilinfoma. Os resultados mostraram que a razão da concentração sérica de rituximabe subcutâneo comparada ao intravenoso é superior a 1, avaliada com 2 meses, 3 meses (estudo SparkThera) e ao final do sétimo ciclo (estudo SABRINA). O perfil de efeitos adversos também se mostrou similar entre ambas as apresentações



O demandante propôs um preço para incorporação do medicamento de modo que ele seja equivalente à apresentação já existente no SUS, resultando em uma estimativa de impacto orçamentário nulo para o sistema.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O plenário ressaltou que o protocolo do SUS não realiza tratamento de manutenção com o Rituximabe apesar de contida esta indicação na bula do medicamento. Para a outra indicação que foi solicitada (não tratados previamente em combinação com quimioterapia), é preconizado o tratamento.

O Rituximabe é um medicamento de compra centralizada embora seja um oncológico. É necessário assim, construir estimativas sobre o market share dos hospitais que optarão pela forma subcutânea ou que permanecerão no intravenoso a partir do segundo ciclo de tratamento. A estimativa de preço do medicamento subcutâneo foi construída a fim de igualar o valor de compra do já fornecido pelo SUS (Rituximabe intravenoso). Porém, o plenário ressaltou que a compra de uma nova forma farmacêutica do medicamento incorre em custos logísticos, que trariam ônus orçamentários para o sistema de saúde que não seriam anulados apenas igualando o preço do novo medicamento ao já fornecido pelo SUS.

Os membros da CONITEC, presentes na 51ª reunião ordinária, realizada nos dias 30 de novembro e 1º de dezembro de 2016, o plenário recomendou preliminarmente a não incorporação do medicamento rituximabe subcutâneo para linfoma não-Hodgkin folicular.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.



8. REFERÊNCIAS

1. NICE. Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma. Nice Guidance. 2012.
2. BRASIL - Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília, DF; 2014. 356 p.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade. 2012.
4. BRASIL M da S-I. Incidência de Câncer no Brasil. 2011.
5. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1258–65.
6. Freedman A. Follicular lymphoma: 2012 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2012 Oct;87(10):988–95.
7. Ujjani C, Cheson BD. The Optimal Management of Follicular Lymphoma: An Evolving Field. *Drugs*. 2013 Sep 25;73(13):1395–403.
8. Gao J HE. Linfoma difuso de grandes células B. Porto Alegre; 2014.
9. Lemos LLP de, Costa J de O, Machado MA de Á, Almeida AM, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Rituximabe para o tratamento da artrite reumatoide: Revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol*. 2014 May;54(3):220–30.
10. Roche. Bula MabTheraSC.
11. Andrew Davies, Francesco Merli, Biljana Mihaljevic, Noppadol Siritanaratkul, Phillippe Solal-Céligny, Martin Barrett, Claude Berge BB, Axel Boehnke, Christine McIntyre DM. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:343–52.
12. Salar A, Avivi I, Bittner B, Bouabdallah R, Brewster M, Catalani O, et al. Comparison of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Rituximab As Maintenance Treatment for Follicular Lymphoma: Results From a Two-Stage, Phase IB Study. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1782–91.