

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

Nº 268
Julho/2018



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.....	22
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	23
8.1	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	24
8.2	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	32
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	38
10.	DECISÃO.....	39
11.	REFERÊNCIAS	40



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rituximabe subcutâneo (MabThera® SC)

Indicação: Linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo não tratado previamente, em combinação com quimioterapia.

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 (LF) 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.

Consulta Pública: O relatório foi colocado em Consulta Pública nº 49/2016, entre os dias 26/12/2016 e 06/02/2017. Foram recebidas 107 contribuições, sendo 21 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 86 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. A grande maioria das contribuições foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 09/03/2017 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do rituximabe SC para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratado previamente em combinação com quimioterapia. O motivo da não incorporação foi a expiração da patente do rituximabe IV, além da existência de PDP para produção do rituximabe IV pelo SUS. Dessa forma, os preços do rituximabe IV serão reduzidos. Por outro lado, a patente do rituximabe SC foi depositada no Brasil no ano de 2010 e, de acordo com o INPI, a validade da patente de invenção é de 20 anos a partir da data do depósito. Ademais, os estudos mostraram maior risco de ocorrência de reações adversas relacionadas à administração com a forma SC do que com a forma IV. Com a forma IV, é possível reduzir a velocidade de infusão ou mesmo interrompê-la, caso o paciente apresente alguma reação adversa durante a administração do medicamento. Ainda, o tratamento com rituximabe possui um tempo de duração definido, máximo de 8 ciclos, não sendo necessário seu uso contínuo.



Decisão final: O Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 20, de 27 de abril de 2018, publicada no DOU nº 132 de 11 de julho de 2018, Seção I, Torna pública a decisão de não incorporar o rituximabe subcutâneo para o tratamento de linfoma não Hodgkin decélulas B, folicular, CD20 positivo, não tratado previamente em combinação com quimioterapia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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 (LF) 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 progridem 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.

No PCDT do Linfoma Folicular (2), o rituximabe é recomendado para:

- a) Quimioterapia de primeira linha, em pacientes que não receberam tratamento sistêmico prévio:
 - Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): poliquimioterapia (CVP: ciclofosfamida, vincristina e prednisolona; CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona; FCM: fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrona; ou FC) com ou sem rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo), máximo de 8 ciclos.
 - Em pacientes com LF grau 3B, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): CHOP com ou sem rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo, máximo de 8 ciclos.
- b) Quimioterapia de segunda linha, em pacientes que receberam tratamento sistêmico prévio sem rituximabe:
 - Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): poliquimioterapia CVP, CHOP, FCM ou FC com rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo, máximo de 8 ciclos. Considerar encaminhamento para transplante de células-tronco hematopoéticas.
 - Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional comprometida (escala ECOG 2), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea semanal por quatro semanas. Considerar cuidados paliativos exclusivos.

O PCDT não propõe a monoterapia de manutenção com rituximabe para doentes responsivos à poliquimioterapia.



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 (IV), e esta demanda é para incorporá-lo pela via subcutânea (SC).

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 tratado 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.

Os pacientes devem ser observados por, pelo menos, 15 minutos após a administração de rituximabe SC 1.400 mg. Um período maior pode ser apropriado em pacientes com risco aumentado de reações de hipersensibilidade.

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.

Patente: A patente do rituximabe SC foi depositada no Brasil em 10 de setembro de 2010. De acordo com o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), a validade da patente de invenção é de 20 anos a partir da data do depósito.

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.

Contraindicações: 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 ($\geq 10\%$): 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 ($\geq 1\%$ 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 – SC) 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 Ensaios 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 "InfusionesSubcutáneas" 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 $\mu\text{g/ml}$ no grupo IV e 134,58 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\times 10^9$ células por litro no grupo SC, e 0,00-0,34 $\times 10^9$ 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/m², 625mg/m², ou um grupo adicional de 800mg/m² ou para rituximabe intravenoso (375 mg/m²).

Na etapa 2, 157 pacientes adicionais foram aleatoriamente alocados (1:1) para rituximabe SC (1.400mg) ou IV (375 mg/m²), em intervalos de 2 ou 3 meses.

A duração média da injeção de rituximabe SC de 1.400mg 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_{trough} 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 2. 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 ≥ 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 µg/mL; Grupo SC: 134,58 µg/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 variando os parâmetros de superfície corpórea média do paciente tratado em $\pm 20\%$ do valor apresentado no cenário base.	Adequado. O principal parâmetro foi variado.
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 (m²). 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 1,74m² por paciente, e tal parâmetro foi avaliado posteriormente na análise de sensibilidade. Os parâmetros do modelo estão resumidos na Tabela 5.



TABELA 3. 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 1,74m² 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 4. 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 5. PARÂMETROS VARIADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA

Parâmetros avaliados	Cenário base	Limite inferior	Limite superior
Superfície corpórea do paciente (m²)	1,74	1,39	2,09

TABELA 6. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA

Parâmetros avaliados	CI – Limite Inferior	CI – Limite Superior	Spread
Superfície corpórea do paciente (mg/m²)	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 7. 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					



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, recomendaram 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. CONSULTA PÚBLICA

Foi realizada a Consulta Pública nº 49/2016 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD 20 positivo, não tratado previamente em combinação com quimioterapia” entre os dias 26/12/2016 e 06/02/2017. Foram recebidas 107 contribuições, sendo 21 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 86 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da CONITEC e d) categorização das unidades de significado.



8.1 Contribuições técnico-científicas

O formulário para contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário e (5) outros aspectos além dos citados.

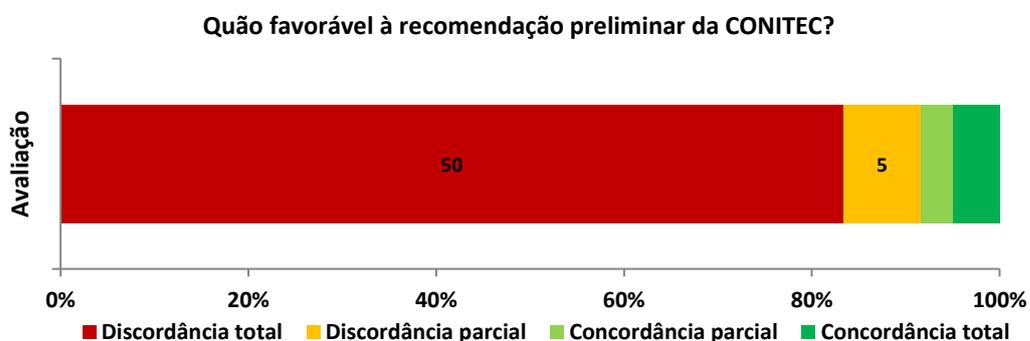
Foram recebidas 21 contribuições de cunho técnico-científico, sendo 18 feitas por pessoas físicas (17 profissionais de saúde e 1 paciente) e 3 por pessoas jurídicas (2 pela empresa fabricante da tecnologia avaliada e 1 por grupos/associação/organização de pacientes). Após leitura das contribuições, verificou-se que 2 são duplicadas, uma de profissional de saúde e uma da empresa fabricante da tecnologia avaliada e, por isso, essas 2 contribuições foram desconsideradas.

Portanto, foram consideradas 19 contribuições de cunho técnico-científico.

– Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Com base na avaliação geral autopreenchida no formulário de contribuições técnico-científicas, pode-se inferir que 100% dos participantes discordaram quanto à recomendação preliminar da CONITEC, conforme ilustrado na Figura 1.

FIGURA 1. NÍVEL DE CONCORDÂNCIA AUTOPREENCHIDO EM RELAÇÃO À RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC



Dezessete dos 19 participantes com contribuições consideradas descreveram os motivos das discordâncias nesse bloco de avaliação da recomendação preliminar da CONITEC. As contribuições se basearam em 4 fundamentos principais:



Eficácia

A forma SC do rituximabe mostrou resultados não inferiores de eficácia e farmacocinética em relação à forma IV.

Benefícios para o paciente

O tempo de administração da forma SC é menor do que da IV, com a consequente liberação mais rápida do paciente. Maior conveniência e qualidade de vida para o paciente. Aumento da segurança para o paciente por ser dose fixa.

Aumento na eficiência e na capacidade de atendimento dos centros de infusão

Com menor tempo para preparo do medicamento SC e para a administração nos pacientes, os profissionais de saúde envolvidos podem ser liberados mais rapidamente para atender outros pacientes.

Economia financeira para os sistemas

Com a liberação mais rápida da cadeira ou leito do paciente tratado com o rituximabe e dos profissionais envolvidos, há disponibilidade para atendimento de outros pacientes. Não há necessidade de fracionamento da dose SC, ao contrário da IV, o que pode gerar mais economia, além de não haver necessidade dos insumos necessários para a administração endovenosa, como soro e equipo.

Essas contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“tenho a experiencia da pesquisa clinica desenvolvida junto do Hospital de Clinicas de Porto Alegre com o Rituximabe SC vs EV. Do ponto de vista de facilidade de utilização, ele reduz muito o envolvimento dos profissionais no preparo da medicação, visto que não há diluição, tempo de infusão, necessidade de uso endovenoso. (...) Além do mais temos um gargalo dentro das unidades de quimioterapia do sistema publico que acaba gerando atraso no inicio dos novos tratamentos devido ao tempo desprendido justamente nestes medicamentos de infusão lenta. O rituximabe SC seria uma medida para solucionar este problema (...)”

“Como OncoHematologista, venho utilizando a referida medicação desde que foi lançada no mercado e observo que uma das queixas mais frequentes dos pacientes se refere a duração da quimioterapia. Considerando que a maioria deles faz uso do rituximabe associada a outras drogas, a redução no tempo de permanência é muito importante. Particularmente para pacientes proveniente do interior do estado, que utilizam o transporte do município para ter acesso ao tratamento. Além disso, para a rede pública, seria um ganho inestimável em relação a otimização dos hospitais dia.”

“Sou hematologista há 14 anos e sou responsável pelo Ambulatório de Linfomas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Tenho



dedicação exclusiva para o hospital e, portanto, consigo perceber uma série de gargalos que prejudicam o tratamento dos pacientes com linfomas no SUS. Um desses problemas é a vaga para conseguir receber a quimioterapia (QT) ambulatorialmente, como ocorre com o rituximabe: os horários permanecem lotados pela sobrecarga de pacientes, pela falta de cadeiras e de profissionais para acompanhar as infusões. Como é impossível internar os pacientes só para receber QT pela grande demanda de vagas, já tivemos pacientes que morreram esperando para iniciar QT e recaídas por atraso das doses subsequentes. O ganho para o SUS e para o paciente com linfoma pela disponibilidade do rituximabe subcutâneo é gigantesco, apesar de financeiramente ser similar e implicar em uma nova logística para isso. O motivo desse ganho é que a possibilidade de aplicar o rituximabe subcutâneo em 10 minutos (ou menos) e liberar a cadeira e o profissional para atender outro paciente vai reduzir as filas e permitir que os pacientes recebam a medicação sem atrasos. O impacto para o tratamento dos linfomas no Brasil será imenso. Assim sendo, minha opinião como profissional que gerencia um grande ambulatório de linfomas e que atende esses pacientes é que o rituximabe subcutâneo deveria ser incorporado pelo SUS, pelos motivos acima expostos.”

*“(...) a indicação solicitada para rituximabe SC (não tratadas previamente em combinação com quimioterapia) é a mesma atualmente preconizada no Protocolo Clínico para rituximabe IV, não sendo proposta a ampliação do Protocolo para o tratamento de pacientes com LF em fase de manutenção.”
(Roche)*

– **Evidência Clínica**

Dentre as 19 contribuições, foram identificadas 10 alusivas às evidências clínicas sobre o uso do rituximabe SC. As contribuições se basearam em 3 fundamentos principais:

Eficácia

Os estudos mostraram a não-inferioridade de eficácia do rituximabe SC em relação à forma IV.

Benefícios para o paciente

Facilidade de utilização da forma SC e aumento da segurança para o paciente por ser dose fixa.

Aumento da eficiência das unidades oncológicas

Menor tempo de preparo e administração com liberação dos profissionais de saúde e das cadeiras/leitos para atendimento de outros pacientes.

Tais contribuições podem ser representadas pela seguinte unidade de significado:



“(...) Para o paciente ele aumenta a segurança pq é dose fixa (reduz a chance de erro da prescrição) e economiza tempo tbem, reduz a chance de infecçoes disseminadas por via sanguínea (...)”

“Um estudo que comparou o Rituximabe EV ao Subcutâneo, em oito países, mostrou que a apresentação subcutânea foi associada com maior rapidez na infusão possibilitando um maior número de atendimentos, com redução da lista de espera e maior eficiência das unidades oncológicas.”

“Particpei do Estudo MABEASE como investigadora principal de um Centro de Pesquisa no Nordeste e a minha experiência foi muito promissora com a droga. Todos os pacientes submetidos ao protocolo tiveram resposta completa em primeira linha utilizando a droga associada ao protocolo CHOP para tratamento do Linfoma Difuso de Grandes Células. O relato dos pacientes foi muito favorável, assim como o da equipe de enfermagem.”

Os participantes acrescentaram anexos dos seguintes estudos: SABRINA (11), Sparkthera (12), Davies et al. 2016 (13), Prefmab (14), MabRella (15) e De Cock et al. 2016 (16).

– **Avaliação Econômica**

Houve 6 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica e que, fundamentalmente, se basearam na equivalência de custo entre os tratamentos com rituximabe SC e IV, na dose fixa SC que não necessita de fracionamento e não gera desperdícios, no menor tempo de manipulação e administração do medicamento, reduzindo os custos para o hospital devido à liberação mais rápida do paciente e ao menor tempo gasto pelo profissional de saúde.

Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“(...) Do ponto de vista do custo, quando utilizamos mais de 600 mg para o paciente o rituximabe endovenoso necessita ser fracionado com 3 ampolas e o SC não, gerando ainda mais economia.”

“Trabalho em uma instituição pública, onde os medicamentos utilizados são obtidos através de processo licitatório. Antes de padronizarmos a nova apresentação subcutânea de Rituximab, fiz um estudo de custos comparando as duas apresentações: subcutânea e endovenosa. Mesmo precisando licitar as duas apresentações, pois no protocolo o primeiro ciclo sempre é feito por via endovenosa, ficou mais econômico o tratamento subcutâneo. Neste estudo, os valores considerados foram: materiais médicos hospitalares (valores de licitação do hospital), Rituximab (valor considerado



na CMED), valores de mão de obra (valor do piso salarial praticado no estado do Paraná). A troca da terapia endovenosa pra a subcutânea representou uma economia em termos monetários de R\$ 12.444,09 e R\$ 13.313,34 por paciente para punção periférica e por catéter, respectivamente. Este estudo farmacoeconômico ainda não foi publicado, mas está aguardando aceitação por parte da Revista e com previsão de publicação para maio. A avaliação econômica com a mão de obra também poderá ser observada no estudo Time and Motion, anexado nesta contribuição. Além dos pontos mostrados acima, ainda vale lembrar outros pontos que devem ser considerados em um levantamento econômico: as aplicações da apresentação subcutânea são mais rápidas possibilitando a liberação do leito para outro paciente agendado no mesmo dia, o que possibilitaria o aumento de produção do serviço.”

“O estudo global, que incluiu centros brasileiros, observou economia em torno 76% do tempo total de cadeira no Brasil, o que representa uma diferença de 2,73 horas por sessão (administração IV vs. administração SC). Enquanto um paciente é tratado por via IV, 3,5 pacientes poderiam ser tratados por via SC.”

Os participantes acrescentaram os seguintes estudos em anexo: Ponzetti et al. 2016 (17) e De Cock et al. 2016 (16).

– **Análise de Impacto Orçamentário**

Foram identificadas 4 contribuições a respeito da avaliação da Análise de Impacto Orçamentário, sendo 2 delas duplicatas das contribuições apresentadas nos itens anteriores e 1 sem argumento técnico científico.

Além dos mesmos fundamentos citados no item anterior “Avaliação Econômica”, de acordo com a empresa Roche, o rituximabe SC pode gerar economia no que tange aos custos logísticos relacionados ao transporte e armazenagem do medicamento, visto que o cartucho da forma SC apresenta menor volume e peso, ocupando menos espaço do que os cartuchos da forma IV necessários para tratamento de um paciente:

“O setor responsável da Roche Farma Brasil apurou os custos logísticos envolvidos para entrega de rituximabe SC e foi verificado que existem dois valores: (a) custo de armazenagem e (b) custo de transportes. O estudo desenvolvido projeta uma redução de ambos os custos, com necessidade de menor espaço de armazenamento quando comparado às apresentações IV e, conseqüente, diminuição de custo com transporte. Em linhas gerais, a partir da experiência Roche, podemos dizer que o custo logístico de



armazenagem do rituximabe SC pode ser até 70% menor do que o das apresentações IV hoje disponíveis no sistema, cujo benefício poderia otimizar também o espaços de armazenamento em câmara fria e geladeiras, que geralmente são limitados. Para ilustrar o racional descrito é apresentado registro fotográfico dos produtos analisados e a diferença de tamanho.”

Foi citado também um estudo ainda não publicado, conduzido em parceria com o Hospital Geral de Curitiba (HGEC), com o objetivo de comparar o impacto econômico da utilização do rituximabe IV versus SC na perspectiva de uma instituição pública de saúde (18):

“Na análise, assim como na proposta apresentada para o MS, o custo de tratamento no que tange a variável de preço de aquisição dos medicamentos foi igual entre as apresentações. No entanto, nos serviços, os benefícios econômicos da apresentação SC podem ser percebidos quanto à economia gerada em termos de recursos materiais e humanos. Para tanto, o referido estudo verificou que rituximabe SC tem potencial para economizar 63% dos recursos materiais e 46% dos recursos humanos.”

Os participantes acrescentaram os seguintes estudos em anexo: SABRINA (11), De Cock et al. 2016 (16) e uma avaliação NICE de 2014 (19).

– **Contribuições além dos aspectos citados**

Foram identificadas 5 contribuições além dos aspectos citados, sendo uma delas duplicata de contribuição apresentada em item anterior. As contribuições se basearam fundamentalmente no ganho de qualidade de vida para o paciente, devido à rapidez da aplicação SC, com liberação do paciente e possibilidade de atendimento de outros pacientes.

“Além dos aspectos já citados gostaria de ressaltar o impacto desta nova apresentação no aumento da qualidade de vida do paciente e na adesão ao tratamento. Como já relatado em alguns estudos, como por exemplo, o estudo Prefmab, é possível ver em nossa rotina, como a utilização desta nova apresentação interfere na adesão do paciente ao tratamento. Muitos relatam o desconforto que sentem em ficar tanto tempo na clínica ou no hospital. Como na aplicação subcutânea eles ficam em torno de 1 h no ambulatório apenas, eles relatam preferência por esta via e maior satisfação em relação ao tratamento.”



Os participantes anexaram os seguintes estudos: De Cock et al. 2016 (16), resumo do Prefmab (14) e uma avaliação do NICE de 2014 (19).

– **Estudos anexados pelos participantes**

SABRINA (11) - já avaliado neste relatório, no item 4.1 Evidência Clínica.

Sparkthera (12) - já avaliado neste relatório, no item 4.1 Evidência Clínica.

De Cock et al. 2016 (16)

Estudo não intervencional realizado com o objetivo de quantificar o tempo ativo do profissional de saúde e o tempo que o paciente permanece na cadeira durante a administração do rituximabe SC e IV em pacientes com LNH folicular. O estudo foi realizado em 8 países, incluindo o Brasil, em 30 dias de unidades de oncologia. Para o rituximabe SC, os dados foram coletados para ambas as terapias de indução (tipicamente seguida pela administração da quimioterapia no mesmo dia) e de manutenção (injeção única de rituximabe SC). Os tempos ativos médios do profissional de saúde gastos no processo de preparação e administração do rituximabe IV e SC foram de 35 minutos e 23,7 minutos respectivamente (-32%, $P < 0,0001$). Por países, a redução relativa no tempo foi de 27-58%. No Brasil, o tempo de preparação da forma IV foi de 25,7 minutos, enquanto que para a forma SC foi de 14 minutos (redução de 46%). No geral, o tempo médio de permanência do paciente na cadeira foi de 262,1 minutos para a preparação e administração IV (desse total, o tempo de infusão foi de 180,9 minutos) versus 67,3 minutos para a administração SC (do total, o tempo de injeção SC foi de 8,3 minutos) (-74%, $p < 0,0001$). Por países, a redução relativa do tempo médio de cadeira, com a forma SC comparada a IV, variou de 53% a 91%. No Brasil, o tempo médio de permanência do paciente na cadeira foi de 218 minutos para a preparação e administração IV (tempo de infusão: 145,8 minutos) versus 54,3 minutos para a administração SC (tempo de injeção SC: foi de 6 minutos). Nos centros brasileiros, portanto, houve uma redução de 75% do tempo total de cadeira, o que representa uma diferença de 2,43 horas por sessão, quando comparada a administração SC com a IV.



Ponzetti et al.2016 (17)

Estudo não intervencional realizado em 19 centros de 6 regiões na Itália, com o objetivo de avaliar o impacto das administrações SC de rituximabe ou trastuzumabe, em comparação com suas respectivas formulações IV, nos custos e recursos envolvidos em diferentes perspectivas (paciente e profissional de saúde) do mundo real. A diferença total no tempo de preparação do paciente para a administração do rituximabe para LNH foi de 3,3 horas (4,81 versus 1,45 horas com as formas IV e SC, respectivamente), o que representa a adição de até 23,55 horas por um curso completo de tratamento por paciente (tempo total: 40,1 horas para a forma IV versus 16,6 horas para SC). Adicionalmente, o tempo necessário para um enfermeiro atender o paciente foi de 1,48 horas na terapia IV e de 0,68 horas (41 minutos) na administração SC. Portanto, o tempo do profissional de saúde é significativamente reduzido em 54%, tempo este que pode ser usado para atender mais pacientes. O uso do rituximabe SC gerou economia de recursos quando comparado à terapia IV.

Davies et al. 2016 (13)

Resumo apresentado em congresso que apresentou os dados de segurança e eficácia do estudo SABRINA(11). Os dados de eficácia (taxa de resposta geral, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de eventos) e segurança foram similares entre os grupos. A mudança na via de administração levou a uma maior incidência de reações cutâneas locais no grupo que recebeu a administração SC (eritema, dor e *rash* no local da injeção foram os mais comuns, de intensidade leve a moderada no geral). A incidência de reações cutâneas foi reduzida nos ciclos seguintes.

Prefmab (14)

Resumo apresentado em congresso. Estudo multicêntrico randomizado e aberto avaliou a preferência dos pacientes com LNH (folicular ou difuso de grandes células B) para rituximabe IV ou SC. A preferência pela forma SC foi maior (mais de 80% dos pacientes). Os motivos da preferência pela forma SC foram: “menos tempo na clínica” (principal razão), seguido por “menos sofrimento emocional” e “administração mais confortável”.

MabRella (15)

Resumo apresentado em congresso. Estudo de fase IIIb, aberto, de braço único (sem grupo comparador) avaliou a segurança rituximabe SC como tratamento de primeira linha em



pacientes com LF ou LDGCB com foco nas reações relacionadas a administração (RRA). RRA foram observadas em 75 pacientes (22%), sendo as mais comuns eritema (12%) e eritema no local da aplicação (4%). Outros eventos adversos (EAs) reportados em $\geq 10\%$ dos pacientes foram neutropenia, astenia, eritema, pirexia e diarreia. EAs grau ≥ 3 ocorrendo em $\geq 5\%$ dos pacientes foram neutropenia (24%) e neutropenia febril (6%). RRAs grau ≥ 3 foram observadas em 4 pacientes (1%).

8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira se refere às características do participante e a segunda, às contribuições acerca do relatório em consulta, que estão estruturadas em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

Foram recebidas 86 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, que foram estratificadas conforme as características a) experiência profissional e b) experiência pessoal.

– Perfil dos participantes

Das 86 contribuições recebidas de experiência ou opinião, 26 foram excluídas: 2 eram sobre outro tema e 24 eram duplicadas. Portanto, foram consideradas 60 contribuições. Destas, 27 foram feitas por profissionais de saúde; 11 por familiares, amigos ou cuidadores de pacientes; 9 por interessados no tema; 8 por pacientes; 3 por grupos/associações/organizações de pacientes; e 2 por instituições de saúde. Os participantes pertenciam às regiões Nordeste (n = 23), Sudeste (n = 22), Sul (n = 11), e Centro-Oeste (n = 4).

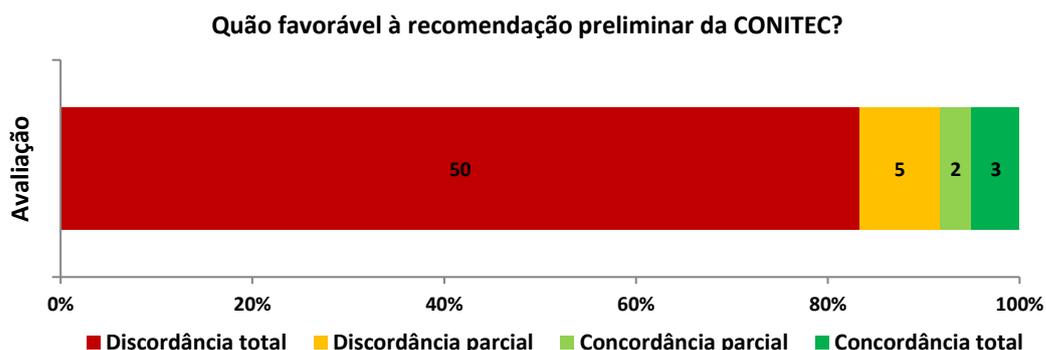
– Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Das 60 contribuições consideradas, 92% (n = 55) discordaram e 8% (n = 5) concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC. Entretanto, dos 5 participantes que concordaram com a recomendação: 1 apresentou justificativa concordando com a recomendação da CONITEC; 3 não deram justificativas da não concordância, sendo que 1 não utilizou o medicamento avaliado e os outros 2 utilizaram o rituximabe IV, mas não o SC; e 1



descreveu motivo a favor da incorporação do rituximabe SC no SUS, portanto foi contrário à recomendação preliminar da CONITEC de não incorporar o medicamento.(Figura 2)

FIGURA 2. NÍVEL DE CONCORDÂNCIA AUTOPREENCHIDO EM RELAÇÃO À RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC



Das 60 contribuições, 40 participantes relataram o motivo da discordância ou concordância em relação à recomendação da CONITEC, sendo que 20 apresentaram justificativas referentes à incorporação da forma SC do rituximabe e os outros 20 apresentaram justificativas referentes à incorporação do rituximabe no SUS.

As contribuições se basearam em 3 fundamentos principais:

Eficácia e segurança

O rituximabe SC apresenta eficácia similar ao IV e é bem tolerado pelos pacientes.

Maior qualidade de vida para o paciente

A redução do tempo de permanência do paciente no ambulatório aumenta sua comodidade e qualidade de vida.

Redução de custos para o sistema de saúde

O preço solicitado para a forma SC foi o mesmo da IV. Entretanto, há economia de recursos associados aos seguintes fatos: com a otimização do tempo de aplicação do medicamento, mais pacientes podem ser atendidos no mesmo dia e os profissionais de saúde gastam menos tempo com cada paciente; a via SC não necessita dos insumos destinados à infusão; por ser dose única, não há desperdício de medicamento.



Essas contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“Como Onco-Hematologista venho utilizando a referida medicação desde que foi lançada no mercado e observo que uma das queixas mais frequentes dos pacientes se refere à duração da quimioterapia. Considerando que a maioria deles faz uso do rituximabe associada a outras drogas a redução no tempo de permanência é muito importante. Particularmente para pacientes proveniente do interior do estado, que utilizam o transporte do município para ter acesso ao tratamento. Além disso, para a rede pública, seria um ganho inestimável em relação a otimização dos hospitais dia.”

“Trabalho numa instituição com atendimento oncológico 100% SUS e como as demais do Brasil estão sobrecarregadas. A substituição da infusão de rituximab IV (tempo médio de 3-4 horas) para a SC (tempo médio de 5 minutos) mesmo que no primeiro momento não reduza custos permitirá que os pacientes recebam os ciclos de quimioterapia sem atrasos que comprometem as taxas de resposta e por consequência as taxas de cura. Exemplifico um mês típico em nossa instituição que temos aproximadamente 850 infusões de quimioterapia para apenas 20 cadeiras no ambulatório e como rituximab representa entre 5-10% das infusões tivemos que por diversas vezes atrasar a quimioterapia de pacientes por falta de vagas. Tenho conhecimento que esta situação se repete por todo o Brasil. Além disto, participamos de um estudo clínico com rituximab SC e após mais de 100 infusões ratificamos os dados apresentados na literatura em termos de eficácia e segurança. Por fim, a melhora da qualidade de vidas dos nossos pacientes da medicina privada e os do estudo clínico são amplamente favoráveis à apresentação SC comparada à apresentação IV e este benefício de qualidade de vida acredito que precisa ser expandido aos pacientes do SUS.”

De acordo com o único participante que concordou parcialmente com a recomendação preliminar da CONITEC e apresentou justificativa:

“Se for comprovado a mesma eficiência do Rituximabe SC com o IV, o melhor seria o SC. E concordo parcialmente com a CONITEC pq não vejo sentido não utilizar a medicação já disponível para substituir por uma outra trazendo maiores custos. Por isso, o ideal é nas novas programações e reposições do medicamento, avaliar uma possível compra da nova indicação, tendo em vista a comprovação da mesma eficácia.”



a) **Experiência profissional**

Foram identificadas 24 experiências profissionais com o medicamento avaliado, sendo que somente 12 eram referentes ao rituximabe SC e as outras eram referentes ao rituximabe IV, e 22 com outras tecnologias. Tais experiências foram coletadas e estratificadas em positivas e negativas.

Positivas

As experiências positivas se basearam nos seguintes motivos, de acordo com a tecnologia considerada:

Rituximabe SC

- Eficácia equivalente à forma IV
- Boa tolerabilidade
- Rapidez da aplicação SC
- Redução do tempo de permanência do paciente na clínica/hospital, com possibilidade do retorno mais rápido para suas atividades
- Liberação mais rápida de leitos ou cadeiras para tratamento de outros pacientes
- Redução dos custos operacionais
- Otimização do tempo dos profissionais de saúde pela economia de tempo na preparação e administração do medicamento SC
- Maior conforto do paciente
- Aumento da qualidade de vida para o paciente

Rituximabe IV

- Eficaz, respostas excelentes, aumento das sobrevidas global e livre de progressão
- Melhora na qualidade de vida do paciente com linfoma

Outras quimioterapias

- Eficaz
- Eficácia em conjunto com rituximabe
- Auxiliares no alcance da remissão



Bendamustina

“Associada ao rituximabe induz remissão completa em pacientes portadores de Linfoma Folicular, com menor toxicidade do que esquemas como CHOP e CVP.”

Obinutzumab

“Pode ser utilizado isoladamente ou associado à bendamustina, como tratamento de segunda linha para pacientes recidivados levando a remissão completa em mais de 50% dos casos, pacientes já previamente tratados.”

Negativas

As experiências positivas se basearam nos seguintes motivos, de acordo com a tecnologia considerada:

Rituximabe SC

- Nenhuma
- Reação leve/moderada no local de aplicação

Rituximabe IV

- Tempo de infusão prolongado
- Reações alérgicas
- Reações infusionais
- Nenhuma

Outras quimioterapias

- Náusea/vômito, neutropenia, queda de cabelo, redução da imunidade, pancitopenia
- Recidiva da doença, refratariedade (CHOP)

Bendamustina

“como qualquer quimioterápico tem efeito sobre a medula óssea e pode produzir toxicidade renal”

Obinutzumab

“como todo anticorpo monoclonal pode induzir reações alérgias e imunossupressão.”



b) Experiências pessoais

Foram recebidas 10 contribuições sobre experiências pessoais com a tecnologia avaliada, sendo 8 de pacientes e 2 de cuidadores ou responsáveis por paciente. Somente 2 eram referentes ao rituximabe SC; 7 eram referentes ao rituximabe IV e 1 ao esquema R-CHOP. Sobre experiências com outras tecnologias, foram recebidas 7 contribuições. Tais experiências foram coletadas e estratificadas em positivas e negativas.

Positivas

As experiências positivas se basearam nos seguintes motivos e unidades de significado, de acordo com a tecnologia considerada:

Rituximabe SC

- Administração rápida, com antecipação da alta hospitalar
- Maior conforto para o paciente
- Custo mais racional para o sistema de saúde

Rituximabe IV

- Eficaz
- Controle da doença
- Remissão da doença
- Poucos efeitos colaterais

CHOP ou quimioterapia

- Eficaz
- Remissão da doença

Negativas

As experiências negativas se basearam nos seguintes motivos e unidades de significado, de acordo com a tecnologia considerada:

Rituximabe IV

- Enjoo
- Tempo de infusão demorado
- Necessidade de outros medicamentos preparatórios



CHOP ou quimioterapia

- Efeitos colaterais, como indisposição, enjoos, vômitos, queda de cabelo, queda da imunidade, falta de apetite, agitação.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC entenderam que a incorporação do Rituximabe SC poderia reduzir o tempo de permanência do paciente na unidade de tratamento e trazer economia à instituição de saúde em curto prazo pelos motivos apresentados na consulta pública.

Entretanto, levantaram as seguintes preocupações que podem aumentar, em longo prazo, o impacto orçamentário no SUS pela incorporação do rituximabe SC:

- 1) A patente do medicamento Mabthera® IV já expirou, o que tornará possível o registro e comercialização de biossimilares do rituximabe IV por outras empresas, aumentando a concorrência e baixando o custo do medicamento;
- 2) Já existe Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) aprovada, em fase de implementação, para a produção do rituximabe IV por laboratório público, o que reduzirá ainda mais seu valor de compra pelo Ministério da Saúde, garantindo maior acesso no SUS e reduzindo a vulnerabilidade do SUS em relação a esse medicamento;
- 3) A patente do rituximabe SC foi depositada no Brasil no ano de 2010 e, segundo o INPI, a validade da patente de invenção é de 20 anos a partir da data do depósito. Ao incorporar o rituximabe SC pelo mesmo valor de compra do Mabthera® IV, o Ministério da Saúde estará permitindo uma reserva de mercado para a empresa Roche da forma SC do rituximabe que poderá manter seu preço inicial de incorporação, mesmo que os preços da forma IV estejam menores devido à PDP e à concorrência com os biossimilares.
- 4) Para administração SC, a dose do rituximabe é fixa de 1.400mg, enquanto que para administração IV, a dose é calculada de acordo com a superfície corporal do paciente ($375\text{mg}/\text{m}^2$). Considerando um brasileiro com peso e altura médios, 70kg e 1,70m, respectivamente, sua superfície corporal seria de $1,82\text{m}^2$ e, portanto, seria necessária uma dose de 685mg de rituximabe IV. A concentração do rituximabe na dose fixa da forma SC é mais que o dobro da concentração do



medicamento na forma IV, considerando uma superfície corporal média de um brasileiro. Os estudos mostraram maior risco de ocorrência de reações adversas relacionadas à administração do medicamento com a forma SC, em relação à forma IV, o que pode estar relacionado à maior concentração de medicamento na dose fixa SC. Com a forma IV, é possível reduzir a velocidade de infusão ou mesmo interromper a infusão, caso o paciente apresente alguma reação adversa durante a administração do medicamento, o que não é possível com a forma SC.

- 5) O tratamento com o esquema R-CHOP possui tempo de duração definido, máximo de 8 ciclos, não sendo necessário seu uso contínuo.

Assim, os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 09/03/2017 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do rituximabe SC para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo não tratado previamente, em combinação com quimioterapia.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 250/2017.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 18, DE 10 JULHO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o rituximabe subcutâneo para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratado previamente em combinação com quimioterapia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não incorporar o rituximabe subcutâneo para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratado previamente em combinação com quimioterapia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.



Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

11. REFERÊNCIAS

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (2014). Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma. NICE Guidance 243. Published: 25 January 2012. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta243/resources/rituximab-for-the-firstline-treatment-of-stage-iiiiv-follicular-lymphoma-82600429380037>
2. BRASIL - Ministerio 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. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Barrett M, Berge C, Boehnke A, McIntyre C. 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.



13. Davies A, Mihaljevic B, Mercadal S, Mihaylov G, Leppä S, Cotting D*, et al. Longer Term Efficacy and Safety of Subcutaneous Compared with Intravenous Rituximab: Updated Results of the Phase 3 SABRINA Study Clinically Relevant Abstract. In: 58th annual meeting & exposition [Internet]. 2016. p. 1103. Disponível em: <<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper94567.html>>.
14. Rummel M, Kim T, Plenteda C, Capochiani E, Mendoza M, Smith R, et al. Patient preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab in previously untreated CD20+ non-hodgkin lymphoma: PrefMab study. *Ann Oncol* (2016) mdw685. Disponível em: <<https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdw685>>.
15. Panizo C, et al. Safety of Subcutaneous Administration of Rituximab during the First-Line Treatment of Patients with Non-Hodgkin Lymphoma: The MabRella Study. *Blood* 2016 128:22;2971.
16. De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, Tao S, Wiesner C, Carella AM, et al. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(6):e0157957. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0157957>>.
17. Ponzetti C, Canciani M, Farina M, Era S, Walzer S. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016; 8: 227–233.
18. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) - 22nd Annual International Meeting. Budget Impact Analysis of rituximab IV versus SC from Public Brazilian. ID#:70594. Disponível em: <<http://ispor.confex.com/ispor/intl2017/research/papers/index.cgi?username=70594&password=223342>>.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (2014). Non-Hodgkin's lymphoma: rituximab subcutaneous injection. NICE Evidence summary. Published: 9 September 2014. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm46/resources/nonhodgkins-lymphoma-rituximab-subcutaneous-injection-1502680987649221>