

Rituximabe subcutâneo para o
tratamento de linfoma não Hodgkin
difuso de grandes células B, CD20
positivo em combinação à
quimioterapia

Nº 269
JULHO/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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 INDIRETA.....	12
4.2	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	15
4.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	19
5	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	20
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
7	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	21
8	CONSULTA PÚBLICA.....	21
8.1	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	22
8.2	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	29
9	DELIBERAÇÃO FINAL	35
10.	DECISÃO.....	36
10	REFERÊNCIAS.....	37



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rituximabe subcutâneo (MabThera®SC®)

Indicação: Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à 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. A forma difusa de grandes células B (LDGCB) é o mais comum dos LNH agressivos, correspondendo a 40% dos novos casos diagnosticados e aproximadamente 30% de todos os casos registrados de LNH. É caracterizado pela proliferação maligna de linfócitos encontrados em vários estágios, formando um tumor com malignidade moderada a grave e com significativa heterogeneidade. Também tem a presença de células B com alto índice proliferativo, e manutenção com a natureza agressiva da doença. Os LDGCB podem manifestar sintomas relacionados ao crescimento rápido dos linfonodos, os quais são frequentemente cervicais e abdominais

Pergunta: O uso de rituximabe por via subcutânea é eficaz e seguro em pacientes com LNH difuso de grandes células B quando comparado ao rituximabe por via intravenosa?

Evidências científicas: Um ensaio clínico randomizado, fase III, 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 linfoma folicular CD20 positivo grau 1-3^a, 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 em ambos os grupos. Os resultados sugerem a não inferioridade da formulação subcutânea do medicamento em relação à intravenosa.

Avaliação 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 da análise 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 é igual ao custo anual de tratamento do rituximabe intravenoso (já disponível no 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.

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 Difuso de Grandes Células B. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

Consulta Pública: O relatório foi colocado em Consulta Pública nº 48/2016, entre os dias 26/12/2016 e 06/02/2017. Foram recebidas 73 contribuições, sendo 16 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 57 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. A grande maioria das contribuições foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC.

Deliberação final: Os membros do plenário da CONITEC presentes na reunião do dia 09/03/2017 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do rituximabe SC para o tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo. As razões da não incorporação foram 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, de 6 a 8 ciclos de administração, 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 17, de 10 de julho 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 difuso de grandes células B, CD20 positivo 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 linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LDGCB) é o mais comum dos LNH agressivos, correspondendo a 40% dos novos casos diagnosticados e aproximadamente 30% de todos os casos registrados de LNH (1–3).

O LDGCB é um linfoma de células B caracterizado pela proliferação maligna de linfócitos encontrados em vários estágios durante o processo de maturação celular normal, formando um tumor com malignidade moderada a severa e com significativa heterogeneidade (2,4,5). É caracterizado histologicamente pela presença de células B com alto índice proliferativo e manutenção com a natureza agressiva da doença.

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 (6). Abaixo o sistema de estadiamento desse câncer.



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

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

O LDGCB é encontrado em locais extranodais nos estágios I ou II em 40% do total dos casos diagnosticados, enquanto cerca de 27% dos pacientes apresentam o LDGCB apenas em estágio I e 50% em estágio III ou IV. (2)

Em 2013 o Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM(7) registrou 3.734 óbitos por linfoma não Hodgkin. Segundo as estimativas do INCA, eram esperados 9.640 novos casos da doença no Brasil em 2012. (8)

Os LDGCB podem manifestar sintomas relacionados ao crescimento rápido dos linfonodos, os quais são frequentemente cervicais e abdominais. Os mais comumente manifestados são: aumento indolor dos gânglios, fadiga, aumento de volume abdominal e torácico, esplenomegalia, síndrome da veia cava superior, causando edema nos membros superiores, tórax, dificuldade de respiração e sintomas B.

O prognóstico dos pacientes com LDGCB é baseado no Índice de Prognóstico Internacional (IPI) que consiste em um sistema de pontuação aplicado a um cenário de quimioterapia com rituximabe, avaliando sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Os fatores considerados no cálculo do índice são: (1)



idade superior a 60 anos; (2) desidrogenase láctica (DHL) sérica acima do normal; (3) escala de performance clínica – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – igual ou superior a 2; (4) estágios III ou IV no sistema Ann Arbor; e (5) dois ou mais sítios extranodais da doença. A tabela 2 resume o Índice de Prognóstico Internacional.

TABELA 2. ÍNDICE DE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL (1,2)

IPI	Grupo de risco	SLP por 4 anos (%)	SG por 4 anos (%)
0	Baixo	94	94
1-2	Intermediário	80	79
3-5	Alto	53	55

IPI: Índice de Prognóstico Internacional; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

2.2 Tratamento

O tratamento da doença depende do estadiamento do tumor. O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde(1), adota um tratamento que varia de acordo com a classificação do tumor.

Segundo o protocolo, o esquema R-CHOP (R = rituximabe; CHOP = Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina + Prednisona – vide tabela 3) é indicado para pacientes com idade superior a 18 anos que possuam diagnóstico histopatológico de LDGCB CD20 positivo, em estágio III ou IV, ou com estágio I ou II com sintoma B ou doença volumosa, sem tratamento prévio, com exclusão de linfoma primário cerebral, com exame sorológico negativo para HIV, e que não seja compatível para hepatite tipo B e tipo C ativo. O rituximabe não é indicado se o CHOP for contraindicado.

O esquema terapêutico com R-CHOP é realizado em ciclos, com intervalo de 21 dias entre eles, num total de seis (se a resposta completa for alcançada ao 4º ciclo) a oito ciclos (se a resposta completa não for alcançada após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo). Em cada ciclo, o rituximabe, na dose de 375mg/m², deve ser administrado antes dos demais quimioterápicos que constituem o CHOP. O tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vidência da quimioterapia.



TABELA 3. ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO R-CHOP. MANUAL DE ONCOLOGIA HARRISON, 2014 (2)

Rituximabe, 375 mg/m², IV, no dia 1

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

Doxorrubicina (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.

Segundo as diretrizes publicadas pela ESMO em 2015, para pacientes em estágio I ou II (doença bulky, ≥10cm), a indicação é de quimioterapia com R-CHOP por 6 ciclos. Pacientes com LDGCB em estágio avançado (III e IV) devem receber 6 a 8 ciclos de R-CHOP.

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 (9):

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: Tratamento do linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo em combinação à quimioterapia.

Posologia / tempo de tratamento:

Pré-medicação, que consiste de analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico, deverá ser sempre fornecida 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 esteroide.

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.

A dose recomendada de rituximabe SC é uma dose fixa, administrada no dia 1 de cada ciclo, a partir do ciclo 2 da quimioterapia, por sete ciclos. O componente glicocorticóide (prednisona) do esquema CHOP deve ser administrado por via intravenosa no dia 1 antes da administração de rituximabe SC. O primeiro ciclo deve ser com rituximabe (intravenosa).

Os outros componentes do esquema CHOP devem ser administrados após a aplicação de rituximabe SC.



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.

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. APRESENTAÇÕES 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. Contraindicado para pacientes pediátricos. (9)

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, conjutivite, 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. (9)

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 para o tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, 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), que se encontra no quadro 2.

QUADRO 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO

População	Pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B
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	Meta-análises, 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 LDGCB 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). Os detalhes da busca de cada uma das bases de dados são descritos no quadro 3.



QUADRO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Fonte	Estratégia de busca
Pubmed	<p>((("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma" OR "Histiocytic Lymphoma" OR "Histiocytic Lymphomas" OR "Lymphomas, Histiocytic" OR "Histiocytic Lymphoma, Diffuse" OR "Diffuse Histiocytic Lymphoma" OR "Diffuse Histiocytic Lymphomas" OR "Histiocytic Lymphomas, Diffuse" OR "Lymphoma, Diffuse Histiocytic" OR "Lymphomas, Diffuse Histiocytic" OR "Large Lymphoid Lymphoma, Diffuse" OR "Lymphoma, Large-Cell, Diffuse" OR "Lymphoma, Diffuse Large-Cell" OR "Lymphoma, Diffuse Large Cell" OR "Lymphoma, Histiocytic" OR "Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse" OR "Lymphoma, Histiocytic, Diffuse" OR "Lymphoma, Large Cell, Diffuse" OR "Diffuse Large-Cell Lymphoma" OR "Diffuse Large Cell Lymphoma" OR "Diffuse Large-Cell Lymphomas" OR "Large-Cell Lymphomas, Diffuse" OR "Lymphomas, Diffuse Large-Cell" OR "Large-Cell Lymphoma, Diffuse" OR "Large Cell Lymphoma, Diffuse"))</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>FiltroRevisãoSistemática: search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]</p> <p>FiltroEnsaioClínico : (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-up studies"[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>Filtroestudoobservacional: ("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, Large B-Cell, Diffuse" OR "Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma" OR "Histiocytic Lymphoma, Diffuse" OR "Lymphoma, Histiocytic, Diffuse" OR "Linfoma de Células B GrandesDifuso" OR "LinfomaDifuso de GrandesCélulas B") AND ("rituximab") AND ("Infusions, Subcutaneous" OR "Subcutaneous Infusions" OR "InfusionesSubcutáneas" OR "InfusõesSubcutâneas")
Cochrane	(Lymphoma Large B-Cell Diffuse) AND rituximab AND subcutaneous
Embase	'large cell lymphoma'/expAND '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 Large B-Cell Diffuse) AND (rituximab) AND (subcutaneous)



Um total de 271 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*, nenhum estudo foi incluído como evidência.

Apesar de não ter sido encontrado estudos que contemplassem a pergunta PICO, ou seja, que comparassem o Rituximabe subcutâneo com a formulação intravenosa para a indicação prevista nesse relatório, foram descritos estudos de farmacocinética que fizeram essa comparação para pacientes portadores de LNH folicular. Tal evidência indireta está descrita na seção seguinte:

4.1 Evidência Clínica Indireta

Estudo SABRINA (10)

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 Linfoma Folicular CD20 positivo grau 1-3. Também foi objetivo investigar se a via de administração SC prejudicaria a atividade anti-linfoma 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 nos ciclos 2 e 7, outros

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 (AUC).



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 *cut-off* 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.

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.

ⁱⁱⁱPara 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 n° 478, de 19 de março de 2002.



Estudo SparkThera (11)

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 estádios 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_{through} (SC) : C_{through} (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. EVIDENCIA INDIRETA ANALISADA

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_{through} sérica de rituximabe.	Proporção de C_{through} sérica de rituximabe.
Resultados	<p><u>Média de C_{through}:</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.</p>	<p><u>Média de C_{through}:</u> A dose fixa de 1.400 mg de rituximabe SC foi confirmada como tendo níveis C_{through} não inferiores em relação a dose de 375 mg/m² de rituximabe IV durante a manutenção, com um perfil de segurança comparável.</p>
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 4. 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	Adequado
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 (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
	1(IV)	375 mg/m ²	R\$ 1.908,48	R\$ 2.490,57
Rituximabe SC	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 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 (m²)	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 de rituximabe subcutâneo. Também não existem bases inferencias 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\$ 83.766.941	R\$ 86.462.967	R\$ 89.064.179	R\$ 91.570.247	R\$ 93.978.644	R\$ 444.842.978
Cenário projetado (base)	R\$ 83.766.941	R\$ 86.462.967	R\$ 89.064.179	R\$ 91.570.247	R\$ 93.978.644	R\$ 444.842.978
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 a equivalência do uso do rituximabe subcutâneo para o tratamento de LDGCB em comparação a formulação intravenosa, não foi encontrada para essa indicação. No entanto, estudos realizados com pacientes portadores de linfoma não Hodgking Folicular foram encontrados e 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 foi a concentração sérica mínima ($C_{through}$), Área sobre 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 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 Difuso de Grandes Células B. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

8 CONSULTA PÚBLICA

Foi realizada a Consulta Pública nº 48/2016 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD 20 positivo inicial” entre os dias 26/12/2016 e 06/02/2017. Foram recebidas 73 contribuições, sendo 16 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 57 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

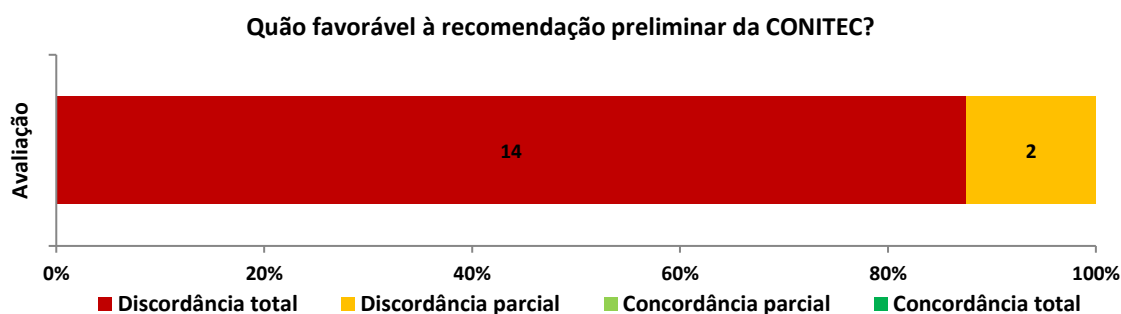
O formulário para contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da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

Foram recebidas 16 contribuições de cunho técnico-científico, sendo 14 feitas por pessoas físicas (todos profissionais de saúde) e 2 por pessoas jurídicas (1 pela empresa fabricante da tecnologia avaliada e 1 por grupos/associação/organização de pacientes).

– 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 (n = 16) 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





Somente 10 dos 16 participantes descreveram os motivos das discordâncias nesse bloco de avaliação da recomendação preliminar da CONITEC. As contribuições se basearam em 4 fundamentos principais:

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.

Menor chance de erros de ajuste de doses

A dose subcutânea é fixa e não depende de cálculo de dose de acordo com a superfície corporal, como ocorre com a IV.

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

Com a administração em menor tempo, os profissionais de saúde envolvidos seriam 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.

Essas contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“O rituximabe subcutâneo foi demonstrado em estudos clínicos possuir a mesma eficácia que a apresentação endovenosa, porém com menor tempo de infusão e com maior comodidade do paciente. Como a aplicação é rápida e dose fixa ainda teremos menor chance de erros relacionados à diluição e cálculo de dose. Além disso, haverá menor tempo de ocupação de sala de infusão e menor taxa de hora de recurso humano dedicado.”

“(…) Temos que salientar que a modalidade do Rituximabe em sua apresentação 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, e, considerar também que a adoção da formulação SC reduz o tempo de ocupação de leitos ambulatoriais e seus custos associados, cálculo este que não foi incluído na comparação de custos no relatório da CONITEC. Por fim, ressaltamos um fator importante trazido pelos pacientes na utilização desta nova modalidade: o menor tempo na clínica/hospital, e um desgaste menor das veias de acesso em relação ao tratamento intravenoso, ambos propiciando mais qualidade de vida aos que dependem dessa medicação.”

“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. (12)”

“Reiteramos que 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 LDGCB em fase de manutenção.” (Roche)

– **Evidência Clínica**

Dentre as 16 contribuições, foram identificadas 4 alusivas às evidências clínicas sobre o uso do rituximabe SC. As contribuições se basearam em 2 fundamentos principais:

- Não-inferioridade de eficácia e segurança do rituximabe SC em relação ao IV;
- Preferência do paciente pela via SC.

Tais contribuições podem ser representadas pela seguinte unidade de significado:

“Existem estudos randomizados demonstrando a eficácia do rituximabe subcutâneo de maneira equivalente ao rituximabe endovenoso. Existe estudo testando a preferência do paciente para via de administração que demonstra vantagens para a via EV. Eu tive a oportunidade de incluir e acompanhar pacientes no prefmabe, e posso afirmar que todos os pacientes preferiram a via SC, porque diminui o tempo de permanência do paciente na instituição, gerando conforto e ganho de qualidade de vida.”

Os participantes anexaram os seguintes estudos: SABRINA (10), Sparkthera (11), MabRella (13), MabEase (14) e Davies et al. 2016 (15).

– **Avaliação Econômica**

Houve 6 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica que, fundamentalmente, se basearam na equivalência de custo entre os tratamentos com rituximabe SC e IV, 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:

“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.”

“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 para a subcutânea nos pacientes com linfoma difuso de grandes células B, representou uma economia em termos monetários de R\$ 4584,67 e R\$ 4904,92 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.” (17)

Os participantes anexaram os seguintes estudos: De Cock 2016 (12) e Rule 2014 (16).



– **Análise de Impacto Orçamentário**

Foram identificadas 4 contribuições a respeito da avaliação da Análise de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante, sendo 3 delas duplicatas das contribuições apresentadas no item anterior.

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:

“A experiência Roche prevê que o custo logístico de armazenagem do rituximabe SC pode ser até 70% menor do que o das apresentações IV hoje disponíveis no sistema, pois um cartucho de rituximabe SC é menor do que o combinado de rituximabe IV 100MG + rituximabe IV 500MG.”

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 (17):

“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.”

– **Contribuições além dos aspectos citados**

Foram identificadas 7 contribuições além dos aspectos citados, sendo uma delas duplicata de contribuição apresentada em item anterior. As contribuições se basearam fundamentalmente na preferência do paciente pela via SC, pela rapidez da aplicação, com possível aumento da adesão ao tratamento.

“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.”

O participante que contribuiu com o comentário acima anexou o resumo de estudo apresentado em congresso Prefmab (18).

– **Estudos anexados pelos participantes**

SABRINA (10) - já avaliado neste relatório, no item 2.1 Evidência Clínica Indireta.

Sparkthera (11) - já avaliado neste relatório, no item 2.1 Evidência Clínica Indireta.

De Cock 2016 (12)

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.



Rule 2014 (16)

Estudo não intervencional conduzido em 3 centros do Reino Unido, em paralelo a um ensaio clínico de fase III do rituximabe SC em pacientes com LNH, com o objetivo de quantificar o tempo do profissional de saúde e os custos associados à administração de rituximabe SC e IV. O tempo ativo do profissional de saúde gasto na preparação e administração do rituximabe IV foi de 223,3 minutos (IC 95% 218,0–228,7) versus 48,5 minutos (IC 95% 45,5–51,6) para rituximabe SC, uma economia de 174,8 minutos (IC 95% 172,5–177,1) por sessão. O tempo de permanência do paciente no local de tratamento foi de 263,8 minutos (IC 95% 236,6–294,3) para o rituximabe IV versus 70,0 minutos (IC 95% 57,1–87,2) para rituximabe SC por sessão. A formulação SC reduziu os custos totais com pessoal em £115,17 (IC 95% 98,95–136,93) por sessão. Cenários diferentes de monitoramento das infusões consistentemente mostraram economia de tempo e custos com o rituximabe SC.

Davies et al. 2016 (15)

Resumo apresentado em congresso que apresentou os dados de segurança e eficácia do estudo SABRINA (10). 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.

MabRella (13)

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 à administração (RRA). RRA foram observadas em 75 pacientes (22%), sendo as mais comuns eritema (12%) e eritema no local da aplicação (4%). Outros EAs reportados em $\geq 10\%$ dos pacientes foram neutropenia, astenia, eritema, piroxia 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%).



MabEase (14)

Resumo apresentado em congresso. Estudo aberto e randomizado que avaliou a eficácia e segurança do rituximabe SC *versus* rituximabe IV combinado com CHOP no tratamento de LDGCB. Os resultados mostraram eficácia (taxa de resposta ao final do tratamento) e segurança (taxa de eventos adversos) similares entre as duas formas de administração do medicamento.

Prefmab (18)

Resumo apresentado em congresso. Estudo multicêntrico randomizado e aberto avaliou a preferência dos pacientes com LNH (LF ou LDGCB) 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”.

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 57 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**

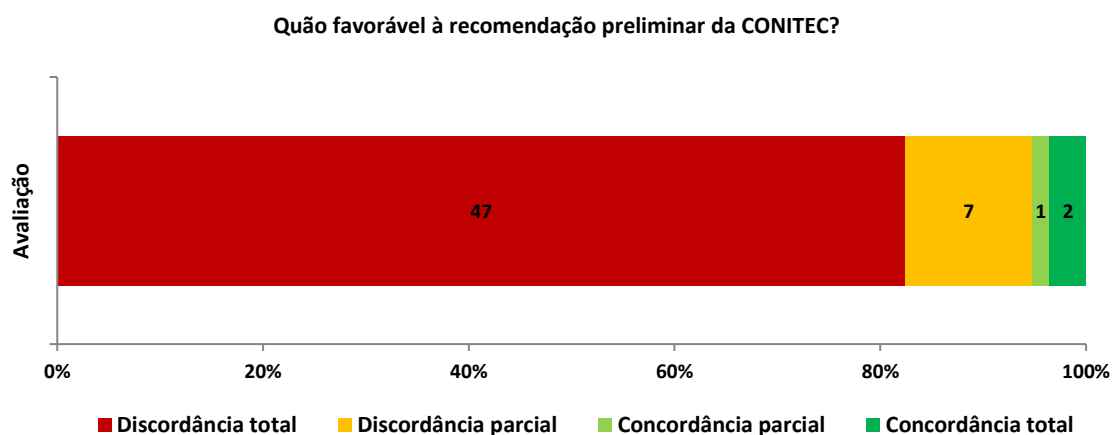
Das 57 contribuições recebidas de experiência ou opinião, uma foi excluída por ser duplicada e, portanto, foram consideradas 56 contribuições. Destas, 23 foram feitas por profissionais de saúde, 13 por pacientes, 11 por familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 6 por interessados no tema, 2 por instituições de saúde e 1 por grupo/associação/organização de pacientes. Os participantes pertenciam às regiões Sudeste (n = 32), Sul (n = 11), Nordeste (n = 10) e Centro-Oeste (n = 3).



– **Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec**

Das 56 contribuições consideradas, 95% (n = 53) discordaram e 5% (n = 3) concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC. Entretanto, dos 3 participantes que concordaram com a recomendação, 2 descreveram motivos a favor da incorporação do rituximabe SC no SUS, portanto foram contrários à recomendação preliminar da CONITEC de não incorporar o medicamento. Outro participante que concordou parcialmente com a recomendação preliminar justificou que foi tratada com a forma IV do rituximabe e alcançou a cura do LNH de células B.(Figura 2)

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



Das 56 contribuições, 43 participantes relataram o motivo da discordância em relação à recomendação da CONITEC, sendo que 21 apresentaram justificativas referentes à incorporação da forma SC do rituximabe.

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:

“A medicação SC ajudara muito os pacientes em questão de tempo. O paciente fica mais de 3 horas para tomar a medicação e o acompanhante perde dia de trabalho. Às vezes o paciente tem que voltar, pois não tem vaga de cadeira no hospital. Com o Subcutâneo a aplicação é de minutos.”

“Minha experiência como amigo de um cuidador de paciente com este tipo de Linfoma mostrou que a forma subcutânea mostrou-se eficaz por diminuir o tempo para emprego do medicamento, menos dores e mais qualidade de vida atrelada a forma de aplicação.”

“(...) 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 em linfomas indolentes 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.”

a) Experiência profissional

Foram identificadas 20 experiências profissionais com o medicamento avaliado, sendo que somente 9 eram referentes ao rituximabe SC e as outras eram referentes ao rituximabe IV, e 16 experiências 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
- Redução do tempo de permanência do paciente na clínica/hospital, possibilitando a liberação de vagas para tratamento de outros pacientes
- Otimização de tempo para o serviço de saúde
- Redução de reações adversas
- Maior conforto do paciente
- Aumento da qualidade de vida para o paciente

Rituximabe IV

- Eficaz, respostas excelentes, aumento da sobrevida global
- Benefícios em jovens e idosos
- Seguro e bem tolerado

Outras quimioterapias

- Ajudam na estabilização da doença
- Altas taxas de resposta

Negativas

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

Rituximabe SC

- Reação leve/moderada no local de aplicação

Rituximabe IV

- Tempo de infusão prolongado
- Reações alérgicas
- Reações infusionais



- Reações sistêmicas mais intensas
- Desconforto do paciente

“(…) Tenho vários pacientes que são do interior do Ceará que, por conta da sala de medicamentos já estar lotada de pacientes com medicamento venoso demorado, terão que vir outro dia para a capital para tomar o medicamento.”

“(…) Na primeira infusão temos em média 6 horas de infusão e depois mais 1:30h para ser administrado o protocolo de QT (fase de tratamento), isto traz um impacto grande na rotatividade das cadeiras em um salão de Quimioterapia. Ocupa-se durante muito tempo uma cadeira para infusão, deixando de atender outros pacientes nesta mesma cadeira. sem contar o desconforto ao paciente, já tão prejudicado pela doença e tendo que ficar varias horas se submetendo ao tratamento.”

Outras quimioterapias

- Menor resposta quando utilizadas sem o rituximabe
- Necessidade de associação com anticorpo anti CD20
- Maior toxicidade, mielossupressão e cardiotoxicidade
- Risco de infecção
- Náuseas/vômitos; leucopenia; queda de cabelo

b) Experiências pessoais

Foram recebidas 13 contribuições sobre experiências pessoais com a tecnologia avaliada, sendo 7 de pacientes e 6 de cuidadores ou responsáveis por paciente. Somente 3 eram referentes ao rituximabe SC; as outras eram referentes ao rituximabe IV e ao esquema CHOP. Sobre experiências com outras tecnologias, foram recebidas 12 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



“Aplicação mais prática; Menos dores para o paciente; Menos desgaste com a forma subcutânea.”

Rituximabe IV

- Eficaz
- Controle da doença
- Cura da doença

CHOP ou quimioterapia

- Eficaz

Negativas

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

Rituximabe IV

- Dormência e fraqueza
- Alergia
- Tempo de infusão de 4 a 4,5 horas
- Necessidade de internação hospitalar por 1 dia.
- Custo
- Retorno dos sintomas após melhora inicial

“Alergia ao rituximabe no primeiro ciclo da quimioterapia, e o tempo no hospital é enorme devido à lentidão com este medicamento.”

CHOP ou quimioterapia

- Efeitos colaterais, como enjoos, vômitos, queda de cabelo
- Toxicidade e tempo curto de resposta

“O negativo é como o paciente passa mau. Machuca o paciente, é o dia todo de medicação muito cansativo.”

“A prednisona deixa um gosto muito ruim na boca, o que atrapalha a ingestão de alimentos. A doxorubicina faz cair os cabelos...”



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, sendo 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 o valor de compra do rituximabe IV 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, de 6 a 8 ciclos de tratamento, com intervalo de 21 dias entre os 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 difuso de grandes células B, CD20 positivo em combinação à quimioterapia.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 251/2017.

10 DECISÃO

PORTARIA Nº 17, DE 10 JULHO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o rituximabe subcutâneo para o tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo 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 difuso de grandes células B, CD20 positivo 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. BRASIL - Ministerio da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília, DF; 2014. 356 p.
2. Gao J HE. Linfoma difuso de grandes células B. Porto Alegre; 2014.
3. Scott DW. Cell-of-Origin in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Are the Assays Ready for the Clinic? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;e458-66.
4. Manxhuka-Kerliu S, Petrusevska G, Kerliu I, Kryeziu E, Ahmeti F, Devolli-Disha E, et al. Clear cell variant of diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2011 Dec 13;5(1):182.
5. Hu Y, Chen SL, Huang ZX, Gao W, An N. Case Report Diffuse large B-cell lymphoma in the primary bone marrow. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):6247–50.
6. 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>
7. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade. 2012.
8. BRASIL M da S-I. Incidência de Câncer no Brasil. 2011.
9. Roche. Bula MabTheraSC.
10. 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.
11. 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.
12. 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>>
13. 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.
14. Lugtenburg P, Rueda A, Avivi I, Nagler A, Marolleau J, Tani M, et al. Subcutaneous versus intravenous rituximab in combination with chop for previously untreated diffuse large b-cell lymphoma: efficacy and safety results from the phase iiib mabease study. In: 20th Congress of EHA [Internet]. 2015. p. S483. Disponível em:



- <<http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2015/20th/103114/elly.lugtenburg.subcutaneous.versus.intravenous.rituximab.in.combination.with.html?f=I5473p16m3>>.
15. 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>>.
 16. Rule S, Collins GP, Samanta K. Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: a time and motion study in the United Kingdom. *J Med Econ.* 2014 Jul;17(7):459-68.
 17. 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>>.
 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>>.