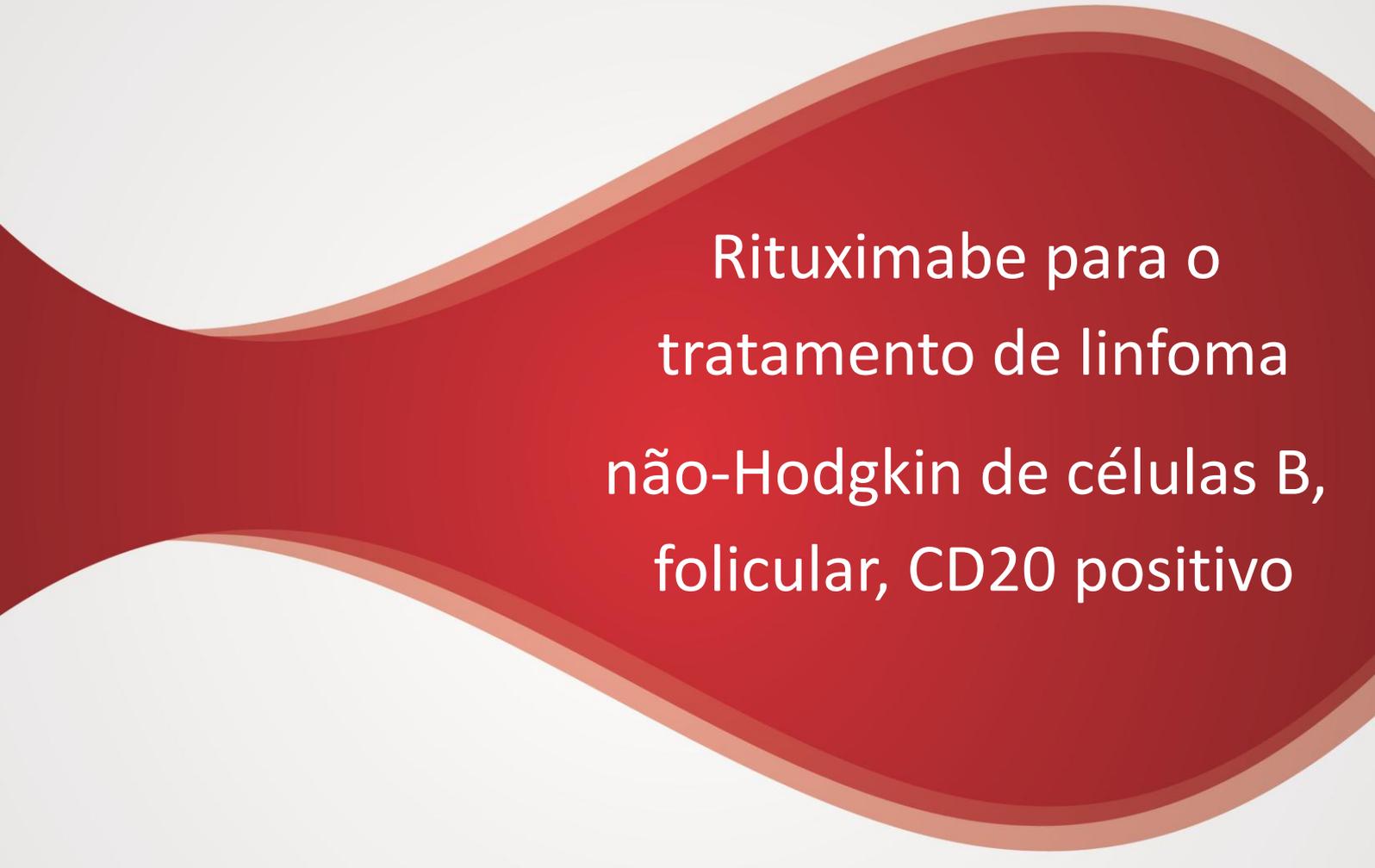


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS



Rituximabe para o
tratamento de linfoma
não-Hodgkin de células B,
folicular, CD20 positivo

Agosto de 2013

2013 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, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie

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 a 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 a 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 pareceres conclusivos 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.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da 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.

Todos os pareceres conclusivos emitidos pelo Plenário são submetidos 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	5
2.	A DOENÇA	6
3.	A TECNOLOGIA	7
4.	ANÁLISE DA EVIDENCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	10
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	10
4.2	ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	12
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	15
6.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	19
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	21
9.	CONSULTA PÚBLICA.....	21
10.	DELIBERAÇÃO FINAL	27
11.	DECISÃO FINAL	27
12.	REFERÊNCIAS	29

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: rituximabe (MabThera®)

Indicação: 1ª linha de tratamento do linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo (indução em combinação com quimioterapia, seguido pela manutenção, após resposta à terapia inicial)

Comparador: Quimioterapia padrão (QT) + observação

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 linfáticos e sintomas generalizados. É uma doença incurável, com média de sobrevida entre 6 a 10 anos. Nos estádios iniciais (I e II), a radioterapia é o tratamento de escolha e resulta em índices de sobrevida global em 10 anos entre 60–80%, com sobrevida média aproximada de 19 anos. A maioria dos pacientes tem doença em estágio avançado (III e IV) no momento do diagnóstico, sendo indicada a quimioterapia. Os pacientes assintomáticos não necessitam de tratamento imediato. O rituximabe já está incorporado no SUS para o tratamento de outras duas doenças: linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B e artrite reumatoide.

Evidências científicas: Os estudos apresentados pelo demandante e pelo PTC elaborado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) mostraram que o tratamento de indução com rituximabe + QT aumentou significativamente a sobrevida global comparado a QT sozinho. Estes estudos apresentaram boa qualidade metodológica, mas com limitações relacionadas às características dos estudos primários, como diversos esquemas de QT utilizados e a inclusão de pacientes refratários ou em recaída. O tratamento de manutenção foi avaliado por uma metanálise, que não mostrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida global nos pacientes tratados com rituximabe em 1ª linha em comparação com a observação. Essa metanálise mostrou resultados favoráveis apenas em pacientes refratários nos tratamentos anteriores ou que tiveram recaída da doença.

Avaliação econômica: O estudo de custo-efetividade enviado pelo demandante apresentou grandes limitações que prejudicaram a clareza das informações, dentre elas a utilização de um modelo de Markov cuja pergunta de pesquisa foi diferente da proposta apresentada pelo demandante, tendo como objetivo avaliar o uso do tratamento de manutenção com rituximabe e partindo do pressuposto que todos os pacientes já utilizam o rituximabe em indução.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante estima que em 2014, 1.569 pacientes com LNH folicular serão elegíveis para o tratamento de indução com rituximabe e 628 para o tratamento de manutenção. O impacto orçamentário estimado foi de **R\$ 59.572.495,30**.

Decisão: a recomendação inicial da CONITEC foi pela **não incorporação** da tecnologia. A consulta pública recebeu 34 contribuições e, após a análise das mesmas, o plenário decidiu por manter a recomendação de **não incorporação** do Rituximabe, da forma como foi a solicitação do demandante (indução + manutenção), para o tratamento do linfoma não-hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo. No entanto, o plenário reconheceu que o medicamento possui importante papel no tratamento da doença em questão no que diz respeito ao chamado tratamento de indução. Desta forma, a Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS apresentou uma análise para melhor definir o uso do medicamento no SUS, assim como o seu impacto orçamentário. O relatório com essa análise será publicada em consulta pública seguindo os mesmos tramites das demais solicitações de incorporações de tecnologias feitas à CONITEC

2. A DOENÇA

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

O LNH pode ser classificado em 4 estádios (I – IV) de acordo com o número de sítios envolvidos e a presença da doença acima ou abaixo do diafragma.ⁱ

Em 2010 o Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIMⁱⁱ registrou 3.734 óbitos por linfoma não-Hodgkin. Segundo as estimativas do INCA, eram esperados 9640 novos casos da doença no Brasil em 2012.ⁱⁱⁱ

Aproximadamente 85% dos casos são estágio III ou IV no momento da apresentação, com frequente envolvimento da medula óssea⁷. O fígado, baço e nódulos mesentéricos estão frequentemente envolvidos⁷. Linfomas foliculares frequentemente progridem lentamente e não necessitam terapia imediata⁷. Linfomas foliculares são altamente responsivos ao tratamento, mas o efeito do tratamento na sobrevida é modesto, e poucos pacientes são curados. A média de sobrevida varia entre 6 a 10 anos⁷.

...

A maioria dos pacientes tem doença em estágio avançado no momento do diagnóstico^{3,5,7}. Pacientes com LF assintomáticos não necessitam de tratamento imediato, salvo aqueles com doença nodal sintomática, órgãos-alvo funcionalmente comprometidos, sintomas B, doença extranodal sintomática ou citopenias³. A opção de observação ao invés do tratamento imediato foi avaliada em diversos estudos prospectivos randomizados, sem diferenças na sobrevida global³.

Trecho retirado do Parecer Técnico-Científico^{iv} elaborado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia – DECIT/SCTIE/MS)

Referências: **3)** Freedman A. Follicular lymphoma: 2012 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2012 Oct;87(10):988-95. **5)** Swerdlow SH, et al: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press 2008. **7)** Solal-Céligny P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004 Sep 1;104(5):1258-65.

O tratamento utilizado é a quimioterapia padrão:

- ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (CVP); ou
- ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (CHOP); ou

- mitoxantrona, clorambucil e prednisolona (MCP); ou
- ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona e interferona (CHVPI).

A empresa Roche solicitou à CONITEC a incorporação do rituximabe para o tratamento de LNH folicular, células B, em pacientes previamente não tratados, associado à quimioterapia padrão.

Este medicamento já está incorporado no SUS para o tratamento do linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B e da artrite reumatoide.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: rituximabe.

Nome comercial: MabThera®.

Fabricante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de^v:

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 tratados previamente, em combinação com quimioterapia;
- pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.

Artrite reumatoide

- MabThera® em combinação com metotrexato está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF).

Leucemia linfóide crônica

- MabThera® em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento.

Indicação proposta para incorporação: 1ª linha de tratamento do linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo (indução em combinação com quimioterapia, seguido pela manutenção, após resposta à terapia inicial).

Posologia / tempo de tratamento: deve ser administrado por infusão intravenosa por meio de acesso exclusivo. Antes da infusão de rituximabe deve ser feita pré-medicação, consistindo de analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina). Glicocorticoide também deve ser administrado, especialmente se rituximabe não estiver sendo administrado em associação com quimioterapia que contenha esteroide.^v

Tratamento inicial (indução)^v

- rituximabe em monoterapia: 375 mg/m² de superfície corpórea, administrada como infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas.
- rituximabe associado à quimioterapia: 375 mg/m² de superfície corpórea por ciclo para um total de:
 - oito ciclos com R-CVP (21 dias/ciclo);
 - oito ciclos com R-MCP (28 dias/ciclo);
 - oito ciclos com R-CHOP (21 dias/ciclo); seis ciclos se uma remissão completa for alcançada após quatro ciclos.
 - seis ciclos com R-CHVP - interferona (21 dias/ciclo).
- MabThera[®] deve ser administrado no dia 1 de cada ciclo de quimioterapia, após administração IV do componente glicocorticoide da quimioterapia, se pertinente.

Tratamento de manutenção^v

- Após resposta à terapia de indução, os pacientes não tratados previamente podem receber terapia de manutenção com MabThera[®] na dose de 375 mg/m² de superfície corpórea uma vez a cada dois meses até a progressão da doença ou por período máximo de dois anos (12 infusões).

Apresentações disponíveis e preço CMED:

APRESENTAÇÃO	PF ICMS 18%
Caixa com 2 frascos de 10mL (100mg / 10mL)	R\$ 2068,42
Caixa com 1 frasco de 50mL (500mg / 50mL)	R\$ 5163,24

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para incorporação
Caixa com 1 frasco de 50mL (500mg / 50mL)	R\$ 2.050,00*

* Referente a R\$4,10/mg. O rituximabe já está incorporado para outra indicação (linfoma difuso de grandes células B no adulto) sendo o preço praticado de acordo com o contrato firmado entre a empresa Roche e o Ministério da Saúde em 2011. O

demandante informa que, de acordo com a cláusula segunda item 1.3 deste contrato, haveria renegociação do preço com a incorporação para outras indicações: “*caso haja novas indicações de uso do produto em oncologia ou incorporação para outros usos que porventura venha a significar compras centralizadas pelo Ministério, haverá renegociação de preço;*”. Assim, o demandante propõe a incorporação pelo valor mais baixo desta negociação, ou seja, pelo valor de R\$ 4,10/mg, hoje o menor preço que a empresa pode praticar no mercado brasileiro.

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade conhecida RTX e a componente do produto ou a proteínas murinas. Contraindicado para pacientes pediátricos.^v

Eventos adversos: Muito comuns (≥10%): 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%): 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, dores, dor tumoral, rubor, mal estar, resfriado, bronquite aguda, sinusite, hepatite B, pancitopenia, granulocitopenia, distúrbios da pele, cansaço, tremores.^v

Necessidade de uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, no caso da incorporação da tecnologia em questão: não há.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

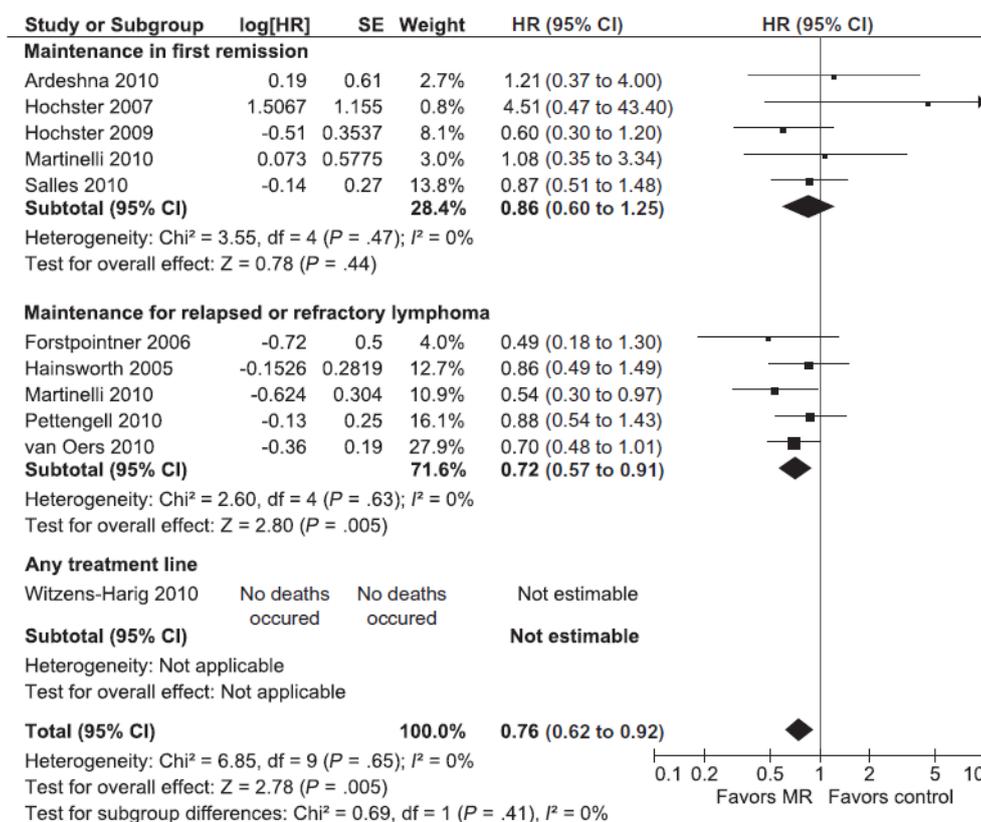
4.1. Evidência clínica

O demandante apresentou duas revisões sistemáticas sobre a eficácia do rituximabe no tratamento do linfoma não-Hodgkin de células B, folicular.

A primeira, realizada por Schulz 2009^{vi}, mostrou que o tratamento de indução com rituximabe, associado à quimioterapia, em pacientes recém-diagnosticados teve melhores resultados na sobrevida global quando comparado à quimioterapia sozinha (HR = 0,63; 95% IC = 0,51 – 0,79). Esta revisão está incluída no PTC elaborado pelo DECIT e maiores detalhes são apresentados abaixo, no item **5. Evidências Científicas**.

A segunda revisão sistemática foi elaborada por Vidal e colaboradores em 2011^{vii}. Os resultados da meta-análise dos estudos do tratamento de manutenção com rituximabe mostraram melhora na sobrevida global (HR = 0,76 IC95% = 0,62 a 0,92) quando comparado aos pacientes sem manutenção. No entanto, este resultado foi obtido de estudos onde o rituximabe foi utilizado tanto no tratamento de primeira linha quanto no de segunda linha (quando há recidiva da doença). Quando analisados separadamente, o benefício do tratamento de manutenção com rituximabe nos pacientes tratados em primeira linha não foi estatisticamente significativo (HR = 0,86, IC 95% = 0,60 a 1,25) sendo observado o benefício com o uso do rituximabe em pacientes recidivados (segunda linha – HR= 0,72, IC 95% = 0,57 a 0,91). Segundo o demandante, pode ser necessário mais tempo de seguimento para demonstrar uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida de pacientes em primeira remissão cuja estimativa de sobrevida é de décadas, em oposição a poucos anos em pacientes em segunda ou terceira linha.

Figura 1 – Meta-análise de sobrevida global para terapia de manutenção com rituximabe.^{vii}



Conjunto dos hazard ratios (HRs) das sobrevidas globais de pacientes com linfoma folicular após a primeira indução e doença refratária ou indolente. 9 estudos foram incluídos na metanálise; não houve morte em um estudo, que não contribuiu para a análise conjunta dos dados. Os quadrados pretos representam o ponto estimado (HR), os seus respectivos tamanhos representam o seu peso na análise, e as barras horizontais representam os IC 95% (ICs), as setas unidirecionais representam um limite do IC, que é maior que 10, e o centro dos diamantes negros representam o ponto estimado do conjunto, e os eixos horizontais representam o IC 95% do conjunto. O diamante negro inferior representa o ponto estimado do conjunto todo. MR = terapia de manutenção com rituximabe; SE = erro padrão.

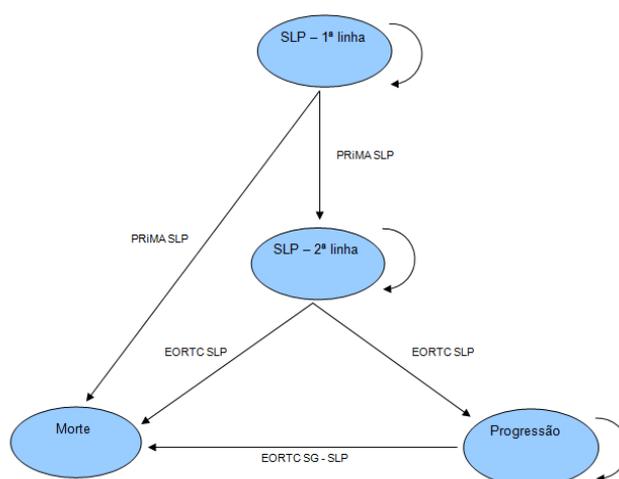
Os dados de segurança relatados foram provenientes dos estudos acima. Em geral, a toxicidade foi descrita como leve a moderada para ambos os grupos de tratamento. O rituximabe foi associado a uma maior taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4 (RR =1,60, IC 95% = 1,29 a 1,99)^{vii}. Os eventos mais frequentes foram hematotoxicidade (isto é, leucopenia, trombocitopenia ou granulocitopenia), febre e infecção^{vi}. Os relatos de febre ou leucopenia foram significativamente maiores nos pacientes tratados com rituximabe do que em pacientes tratados com quimioterapia isoladamente (RR = 3,79, IC 95% = 1,47-9,78 e RR = 1,31, IC 95% = 1,11-1,55, respectivamente)^{vi}. Com relação à incidência de infecção, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos.^{vi}

4.2. Estudos de Avaliação Econômica

O estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante analisou o custo por anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de um paciente com linfoma folicular com média de 56 anos. O modelo utilizado foi o de Markov. O modelo comparou Rituximabe + quimioterapia padrão (CHOP, CVP, MCP) *versus* quimioterapia padrão + observação.

Os estados de transição do modelo foram: SLP (sobreviva livre de progressão) - 1ª linha, SLP - 2ª linha, progressão e morte.

Figura 2 – Modelo do estudo de custo-efetividade



O horizonte temporal da análise foi de 25 anos. Não ficou claro quanto tempo foi a duração de cada ciclo. A perspectiva adotada foi a do SUS. A taxa de desconto utilizada foi de 5%.

Os desfechos considerados foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

Os custos considerados foram: custo da quimioterapia, custo das consultas, custo do exame e a utilização de recursos em cada estado de transição.

Os dados de custo foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), na competência de julho de 2012 e do Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais 12ª Edição (09/11/2010).

O preço de rituximabe utilizado na análise corresponde ao valor proposto, de R\$4,10/mg. Para a quimioterapia padrão (CHP, CVP ou MCP), utilizou-se o valor correspondente ao procedimento de quimioterapia de linfoma não-Hodgkin de baixo grau de malignidade (1ª linha).

Tabela 1 – Quimioterapia Padrão Erro! Vínculo não válido.

Tabela 2 – Custos por esquema de indução Erro! Vínculo não válido.

Tabela 3 – Custos das consultas

Código	Procedimento	Valor
03.01.01.007-2	Consulta	R\$ 10,00

Tabela 4 – Custos dos exames Erro! Vínculo não válido.

Tabela 5 – Utilização de Recursos (estados de transição) Erro! Vínculo não válido.

O resultado da análise mostrou uma razão de custo-efetividade (RCEI) de R\$ 13.962,25 / AVG e de R\$ 15.115,74 / AVAQ (**Tabela 6**). Análise de sensibilidade probabilística é apresentada na **Tabela 7**.

Tabela 6- Resultados (modelo determinístico) Erro! Vínculo não válido.

Tabela 7 - Resultados (modelo probabilístico)

	Rituximabe	Comparador	Incremental
Anos de Vida ganhos	8,788	7,575	1,213
IC 95%	(8,22; 9,54)	(7,06; 8,25)	(0,87; 1,57)
AVAQs ganhos	7,272	6,151	1,121
IC 95%	(6,71; 8,02)	(5,65; 6,83)	(0,82; 1,44)
Custos totais (R\$)	76,569	59,637	16,932
IC 95%	(70.857; 82.056)	(52.719; 66.578)	(14.378; 19.394)
RCEI (R\$/AVG)			14.296
IC 95%			(10.078; 20.168)
RCEI (R\$/AVAQ)			15.444
IC 95%			(10.963; 21.701)

O estudo apresentou algumas limitações, tais como: não está claro no texto se os custos considerados para o tratamento incluíram os custos da infusão (pré-medicação, materiais, etc); qual a dose média considerada no cálculo do custo do rituximabe; não há explicação do motivo da diferença de recursos entre as duas coortes comparadas (mais consultas para a observação, ausência de informação do estado SLP-2ª linha para o grupo do rituximabe, diferença do valor do estado de progressão entre os dois grupos). Além disso, faltam detalhes do modelo, como a referencia das medidas de qualidade e anos de vida ganhos e o tempo de duração de cada ciclo. No modelo enviado pelo demandante há custos de eventos adversos que não fica claro de onde foram retirados e como foram considerados. Não foi possível verificar alguns dados, visto que algumas planilhas do arquivo em excel enviado estavam suprimidas.

A limitação do estudo de custo-efetividade mais importante observada foi o fato da empresa ter alterado os dados de um modelo já elaborado anteriormente, mas

com a pergunta de pesquisa diferente. O objetivo do modelo original foi avaliar o tratamento de manutenção com rituximabe (sendo este o estado de markov referente ao SLP - 2ª linha) partindo do princípio que todos os pacientes, tanto os do grupo do rituximabe quanto da observação, fizeram o tratamento de indução com rituximabe (SLP – 1ª linha), conforme o trecho a seguir: *“Patients received rituximab (6 cycles) + chemotherapy (6 or 8 cycles) before being randomized to rituximab or observation in the maintenance phase... this model assumes all patients that progress in 1st line will receive an induction of R_CHOP before moving to maintenance therapy in 2nd line”*. Já o objetivo do processo objeto deste relatório foi diferente: SLP-1ª linha foi referente ao tratamento de indução + manutenção com rituximabe vs observação e o SLP-2ª linha, ao que parece, foi referente ao tratamento de 2ª linha de acordo com a tabela do sigtap, o qual deveria ser igual para os dois grupos. Sendo assim, os dados do modelo não foram fidedignos, uma vez que as probabilidades de transição e o cálculo dos custos considerados em cada estado permaneceram os mesmos do modelo original, não condizente com esta solicitação de incorporação.

		Modelo original	Modelo apresentado pela empresa
SLP-1ª linha	grupo rituximabe	Tratamento de indução com rituximabe	Tratamento de indução + manutenção com rituximabe
	grupo comparador	Tratamento de indução com rituximabe	Observação
SLP-2ª linha	grupo rituximabe	Tratamento de manutenção com rituximabe	Não está claro
	grupo comparador	Observação	Não está claro

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A Secretaria-Executiva da CONITEC encomendou ao Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) um Parecer Técnico-Científico (PTC)^{iv} sobre a matéria. Foram incluídas no PTC três revisões sistemáticas. Abaixo segue a transcrição dos resultados do referido PTC.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para as três revisões sistemáticas incluídas, os principais dados foram obtidos em publicações relacionadas a três estudos (M39021²², GLSG-2000²⁴, OSHO39²³). Um quarto estudo (FL2000)²¹ foi incluído na revisão mais recente²⁵.

O M39021²² é um estudo multicêntrico randomizado controlado aberto, em que 321 pacientes com LF CD20 positivo em estádios III e IV, sem tratamento prévio, foram randomizados para receber CVP ou CVP+R por um máximo de oito ciclos, com seguimento médio de 53 meses.

O GLSG-2000²⁴ é um estudo multicêntrico randomizado controlado aberto, em que 428 pacientes com LF em estádios III e IV, sem tratamento prévio, foram randomizados para receber CHOP ou CHOP+R por seis a oito ciclos, conforme a resposta (pacientes com resposta completa em quatro ciclos, receberiam até seis ciclos e os demais, seguiriam até oito ciclos).

No OSHO39²³, também multicêntrico randomizado controlado aberto, 358 pacientes com linfoma de células do manto ou indolente CD20 positivo, estádios III ou IV, foram randomizados para receber oito ciclos de MCP ou MCP+R (Dos 358 pacientes, 201 foram confirmados como portadores e LF: MCP n=96 e MCP+R n=105). Todos os pacientes que atingiram resposta completa ou parcial foram tratados com manutenção com interferon até a recaída.

No FL2000²¹, estudo multicêntrico randomizado controlado aberto, foram analisados 358 pacientes com diagnóstico de LF (graus 1, 2 ou 3A), estádios II, III ou IV, randomizados para receber, em dezoito meses, doze ciclos de CVP+I (interferon) ou seis ciclos de CVP+I+R. Além dos esquemas terapêuticos diferentes, os tamanhos de amostra, os desfechos escolhidos e os respectivos relatos de resultados foram diferentes entre os estudos.

Com isso, foi observada elevada heterogeneidade nas metanálises realizadas. Nas revisões de Schulz²⁰ e Gao¹⁹, ainda foram incluídos dois estudos^{26,27} em que os pacientes eram portadores de linfoma folicular ou de células do manto, refratários ou em recaída, descaracterizando a população definida para o presente parecer. No estudo de Forstpoitner e colegas²⁶, multicêntrico randomizado controlado aberto, foram randomizados 147 pacientes para 4 cursos de quimioterapia com fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrona (FCM) ou FCM+R. No estudo de van Oers e colegas²⁷, multicêntrico randomizado controlado aberto, 465 pacientes foram randomizados para indução com seis ciclos de CHOP ou CHOP+R. Os que entraram em remissão completa ou parcial foram randomizados para manutenção com R ou observação. Diante de tais observações, depreende-se que a revisão realizada por Papaioannou e colegas²⁵ foi a mais adequada à pergunta proposta no presente parecer.

Tabela 2 – Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Parâmetro	Schulz, 2007 ²⁰	Gao, 2010 ¹⁹	Papaioannou, 2012 ²⁵
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim, parcialmente (busca não sensibilizada)	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim, parcialmente (estudos randomizados e controlados, mas abertos)	Sim, parcialmente (estudos randomizados e controlados, mas abertos)	Sim, parcialmente (estudos randomizados e controlados, mas abertos)
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Não (I ² =0-80%)	Não (I ² =79,8%)	Não (I ² =56-88%)
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	Sim	Sim	Sim
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Não	Não	Não

Adaptado de Guyatt e colegas (2008)²⁸

Fonte: PTC^{iv}

APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

Na revisão sistemática realizada por Schulz e colegas²⁰, foi observado um resultado favorável à adição do rituximabe à quimioterapia no desfecho de sobrevida global [Peto Odds Ratio de 0.63 (IC95 0.51-0.77) p=0.000072], sem verificação de heterogeneidade significativa (I²=0%). Para o desfecho de resposta completa, o resultado foi favorável à adição do rituximabe [Peto Odds Ratio = 2.16 (IC95 1.77-2.63) p<0.00001], mas com elevada heterogeneidade (I²=76%). Para o desfecho de resposta parcial, o resultado também foi favorável à adição do rituximabe [RR=1.19 (IC95 1.13-1.24) p<0.00001], com heterogeneidade alta (I²=80%). Dos eventos adversos relatados, houve significativa maior ocorrência de febre no grupo que recebeu o rituximabe [RR=3.79 (IC95 1.47-9.78) p=0.0058], com I²=38%.

Na revisão sistemática realizada por Gao e colegas¹⁹, a metanálise demonstrou resultado favorável à adição do rituximab no desfecho de sobrevida global [RR=1.08 (IC95 1.04-1.12) p<0.0001], sem heterogeneidade (I²=0%). A metanálise resultou favorável à adição do rituximabe também nos desfechos de índice de resposta global [RR=1.19 (IC95 1.07-1.33) p<0.001] e controle da doença [OR=2.58 (IC95 1.61-4.12) p<0.0001], mas com heterogeneidade elevada (I²=79,8% e I²=75%, respectivamente). O evento adverso febre também foi significativamente maior no grupo que recebeu rituximabe [OR=4.18 (IC95% 1.55-11.28) p<0.001].

No estudo de Papaioannou e colegas²⁵, os principais resultados também foram favoráveis à adição do rituximabe, no desfecho de sobrevida global. Os autores realizaram metanálise, mas considerando a elevada heterogeneidade observada, alertaram enfaticamente serem contra o uso de tais resultados. Em três estudos^{22,23,24}, a diferença foi significativa, com índices entre 83% a 90% no grupo que recebeu quimioterapia mais rituximabe contra 77% a 84% no grupo que recebeu apenas quimioterapia. No estudo de Salles e colegas²¹, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0.1552$). Um único estudo²³ apresentou relato de resultado para o desfecho sobrevida livre de progressão, significativamente favorável à adição do rituximab ($p < 0.0001$). A adição de rituximabe mostrou um significativo aumento no índice de resposta global e resposta completa comparada com a quimioterapia isolada quando os quatro estudos foram combinados [RR=1.18 (95% CI 1.04-1.33), $p=0.01$ e RR=2.05 (IC95 1.27-3.30) $p=0.003$, respectivamente], mas com elevada heterogeneidade ($I^2=88\%$ e $I^2=80\%$, respectivamente). Para resposta parcial, a metanálise incluiu resultados de três estudos^{21,23,24} – (os resultados do M39021²² foram considerados não comparáveis diretamente). Neste desfecho, o resultado não mostrou melhora significativa com a adição do rituximabe [RR=0.95 (IC95 0.83-1.08, $p = 0.44$)]. Os eventos adversos mais comuns observados nos quatro estudos foram relacionados ao sangue e medula óssea, incluindo leucocitopenia, neutropenia e granulocitopenia.

Tabela 3 – Apresentação de resultados das revisões sistemáticas incluídas			
Estudos	Tipo de Estudo / População	Desfechos	Resultados
Schulz ²⁰	RS com metanálise / 5 ECR (n=1480) Linfoma não Hodgkin (avaliados os estudos referentes a Linfoma folicular) Intervenção = QT+R Comparador = QT	Sobrevida global Resposta completa Resposta parcial Toxicidade (G3-4) Infecção Febre Leucopenia Trombocitopenia Granulocitopenia	Peto OR=0.63 (IC95 0.51-0.77) $p=0.000072$ Peto OR=2.16 (IC95 1.77-2.63) $p<0.00001$ RR=1.19 (IC95 1.13-1.24) $p<0.00001$ RR=1.05 (IC95 0.74-1.48) $p=0.78$ RR=3.79 (IC95 1.47-9.78) $p=0.0058$ RR=1.31 (IC95 1.11-1.55) $p=0.0013$ RR=1.14 (IC95 0.76-1.72) $p=0.53$ RR=1.18 (IC95 1.00-1.38) $p=0.052$
Limitações do estudo. Incluiu estudos com pacientes refratários ou em recaída. Elevada heterogeneidade. Diversos esquemas quimioterápicos.			
Gao ¹⁹	RS com metanálise / 5 ECR (n=1570) Linfoma não Hodgkin (avaliados os estudos referentes a Linfoma folicular) Intervenção = QT+R Comparador = QT	Sobrevida global índice de resposta global Controle da doença Eventos adversos Anemia Leucopenia Trombocitopenia Granulocitopenia Febre Infecção Mortes relacionadas ao tratamento	RR=1.08 (IC95 1.04-1.12) $p<0.0001$ RR=1.19 (IC95 1.07-1.33) $p<0.001$ OR=2.58 (IC95 1.61-4.12) $p<0.0001$ OR=1.10 (IC95% 0.87-1.40) $p=0.42$ OR=1.31 (IC95% 1.10-1.58) $p=0.003$ OR=1.17 (IC95% 0.91-1.52) $p=0.22$ OR=1.19 (IC95% 0.94-1.51) $p=0.14$ OR=4.18 (IC95% 1.55-11.28) $p<0.001$ OR=1.01 (IC95% 0.85-1.21) $p=0.90$ OR=1.09 (IC95% 0.80-1.49) $p=0.58$
Limitações do estudo Incluiu estudos com pacientes refratários ou em recaída. Elevada heterogeneidade. Diversos esquemas quimioterápicos.			
Papaioannou ²⁵	RS / 4ECR (n=1513) Linfoma folicular Intervenção = QT+R Comparador = QT	Sobrevida global Sobrev. livre de progressão índice de resposta global Resposta completa Resposta parcial	QT+R=83-90% vs. QT 77-84% (diferença significativa em três estudos) [†] Favorável à QT+R $p < 0.0001$ ^{††} RR=1.18 (IC95 1.04-1.33) $p=0.01$ RR=2.05 (IC95 1.27-3.30) $p=0.003$ RR=0.95 (IC95 0.83-1.08) $p=0.44$
Limitações do estudo Elevada heterogeneidade. Um estudo para cada esquema quimioterápico.			
Legenda: RS = Revisão sistemática; ECR = Ensaio clínico randomizado; IC95% = Intervalo de confiança 95%; G3-4 – Grau 3 a 4; QT = Quimioterapia; R = Rituximabe Observações: [†] Exceto para FL2000 ($p = 0.1552$); ^{††} Desfecho somente de OSHO39 ²³ – não descrito nos demais estudos.			

Fonte: PTC^{iv}

Referências do trecho do PTC transcrito acima:

19. Gao G, *et al.* A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for Bcell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2010;49(1):3-12.
20. Schulz H, *et al*, Engert A. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's Lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD003805.
21. Salles G, *et al.* Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood.* 2008 Dec 15;112(13):4824-31.
22. Marcus R, *et al.* Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4579-86.
23. Herold M, *et al*; East German Study Group Hematology and Oncology Study. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):1986-92.
24. Hiddemann W, *et al.* Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3725-32.
25. Papaioannou D, *et al.* Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2012;16(37):1-253, iiiiv.
26. Forstpointner R, *et al*; German Low-Grade Lymphoma Study Group. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2004 Nov 15;104(10):3064- 71.
27. Van Oers MH, *et al.* Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 2006 Nov 15;108(10):3295-301.
28. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*, 2nd Edition. McGraw Hill Inc. Co. 2008.

6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Na análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante o número de pacientes estimados foi baseado na demanda, ou seja, no número de pacientes que utilizam o medicamento no SUS.

Segundo o demandante, 60% dos pacientes com a LNH no Brasil são diagnosticados no SUS, destes, 70% possuem LNH folicular, destes 94% são elegíveis para o tratamento de indução e, destes, 80% são elegíveis para o tratamento de manutenção. No entanto, não ficou claro no documento como estas taxas foram estimadas e quais são os critérios de eleição.

O demandante verificou que em 2012, por meio de dados de mercado e vendas do medicamento para instituições públicas, 1025 pacientes com LNH folicular receberam tratamento de indução com rituximabe no SUS e 148 receberam tratamento de manutenção. Pelos cálculos do demandante, a partir dos dados de incidência da doença, os 1025 pacientes representam 66% dos pacientes elegíveis para o tratamento de indução e os 148 correspondem a 18% dos elegíveis para o tratamento de manutenção.

Para a estimativa do impacto orçamentário, para 2013 a 2017, o demandante considerou que 93% dos pacientes elegíveis para o tratamento de indução receberão de fato o rituximabe e que 50% dos pacientes elegíveis para o tratamento de manutenção receberão o medicamento. No entanto, o demandante não considerou o número acumulado de pacientes no tratamento de manutenção, visto que ele pode ter duração de até 2 anos.

Tabela 8 – utilização de rituximabe no tratamento em primeira linha do LNH folicular indolente no SUS.

Ano de vigência	2013	2014	2015	2016	2017
Pacientes com LNH diagnosticados no SUS (60% da incidência da doença)	2.500	2.568	2.638	2.708	2.780
Pacientes com LNH folicular tratados com rituximabe em indução no SUS (93% dos pacientes elegíveis)	1.528	1.569	1.612	1.655	1.698
Pacientes com LNH folicular tratados com rituximabe em manutenção no SUS (50% dos pacientes elegíveis)	611	628	645	662	679

Tabela 9 – Informações utilizadas no custeio do tratamento com rituximabe em linfoma folicular.

	Cenário Incorporação
Ciclos de tratamento para indução	8 ciclos (um ciclo a cada três semanas)
Ciclos de tratamento para indução	12 ciclos (um ciclo a cada 2 meses)
Preço de aquisição de Mabthera® (rituximabe)	R\$ 4,10/mg (Proposta Roche)
Dose média de aplicação no tratamento de indução (dose x superfície corpórea)	650,2 mg (375 mg/m ² x 1,73 m ²)
Custo por ciclo rituximabe no tratamento de indução	R\$ 2.665,63
Dose média de aplicação no tratamento de manutenção (dose x superfície corpórea)	650,2 mg (375 mg/m ² x 1,73 m ²)*
Custo por ciclo de rituximabe no tratamento de manutenção	R\$ 2.665,63
Custo do tratamento de indução com rituximabe	R\$ 21.325,06
Custo do tratamento de manutenção com rituximabe	R\$ 31.987,60
Custo total do tratamento em 1ª linha com rituximabe	R\$ 53.312,66

* Considerou-se uma média de peso corpóreo no Brasil de 67,19 kg (média ponderada das medianas de peso para a população brasileira com idade maior que 18 anos) de acordo com os dados do IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.^a

Tabela 10 – Estimativa de impacto orçamentário para os próximos 5 anos.

Ano	Rituximabe	APAC	Valor total
2013	R\$ 52.120.499,90	R\$ 5.865.829,93	R\$ 57.986.329,83
2014	R\$ 53.546.210,71	R\$ 6.026.284,59	R\$ 59.572.495,30
2015	R\$ 54.992.435,35	R\$ 6.189.047,95	R\$ 61.181.483,30
2016	R\$ 56.459.173,81	R\$ 6.354.120,02	R\$ 62.813.293,82
2017	R\$ 57.951.554,55	R\$ 6.522.077,95	R\$ 64.473.632,50

^a Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. Disponível em <<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=p&o=17&c=2645>>.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O PTC^{iv} elaborado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) analisou três revisões sistemáticas de boa qualidade. Segundo os autores do PTC, as revisões possuem algumas limitações relacionadas às características dos estudos primários. Além disso, os autores concluem que:

“o cenário representado pelas revisões sistemáticas analisadas demonstrou que persiste a pendência de evidências de boa qualidade que fundamentem adequadamente os resultados apresentados nos estudos incluídos (foram descritos estudos únicos abertos com a utilização de esquemas terapêuticos distintos), preferencialmente com a descrição dos desfechos relevantes em médio e longo prazos como sobrevida global, qualidade de vida e perfil de segurança. Também ficou evidenciada a necessidade de estudos que demonstrem quais os melhores esquemas e os critérios de elegibilidade para o tratamento inicial. Em busca realizada na base de estudos clínicos ClinicalTrials.gov, foram identificados diversos estudos ainda em andamento, que poderão contribuir em breve para o cenário de evidências científicas relacionadas ao tema.”

Atenção especial deve ser dada ao esquema posológico com rituximabe, visto que a revisão sistemática que avaliou o tratamento de manutenção não mostrou benefício significativo na sobrevida global dos pacientes tratados em primeira remissão.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A partir do exposto e diante das limitações dos estudos apresentados, a CONITEC, em sua 12ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação no SUS do medicamento rituximabe para o tratamento linfoma não-Hodgking de células B, folicular, CD20 positivo.

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 25/03/2013 e 15/04/2013. Foram recebidas 34 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 55, que tratou da demanda sobre “rituximabe para o tratamento linfoma não-Hodgking de células B, folicular, CD20 positivo”. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas, 20% (n= 7) se referiram a contribuições de instituições de saúde/hospitais, 15% (n= 5) de instituições de ensino, 12% (n= 4) de associações de pacientes, 12% (n = 4) de sociedade médica e 3% (n= 1) de empresas farmacêuticas (Gráfico 1).

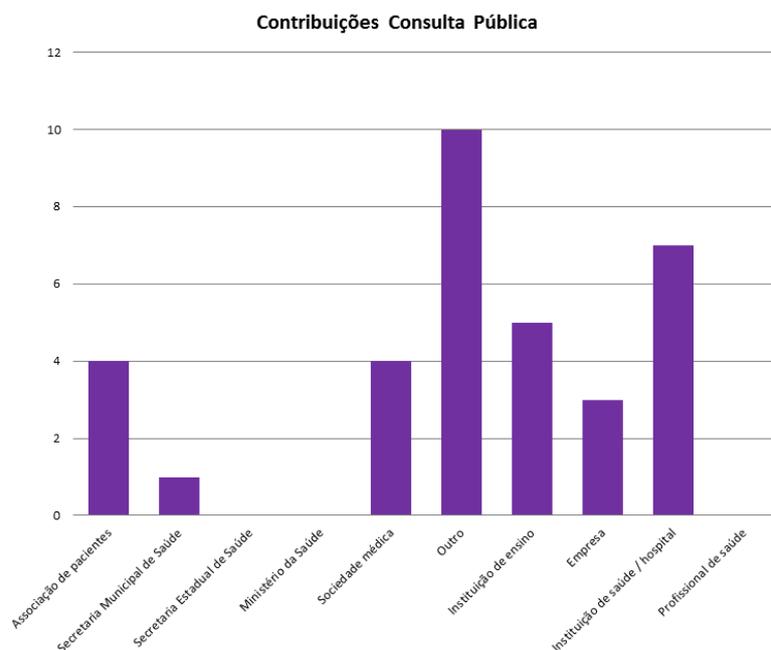


Gráfico 1 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As 34 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

Tema	Quantidade de contribuições	Estudos / documentos enviados	Sugestão dos participantes / descrição dos estudos enviados na consulta pública	Avaliação da sugestão feita pela CONITEC
Contribuições referentes à outro tema que não ao RTX para Linfoma	2	--	--	--
Manifestações favoráveis à incorporação do RTX, mas sem críticas ao relatório ou comentários sobre a evidência científica	17	1	Documento da Agência Reguladora Europeia – EMA (European Medicines Agency) – informações sobre o medicamento para o paciente	O estudo enviado não trouxe evidência suficiente para mudar a recomendação.
Alegações sobre o uso consagrado do RTX na doença e que o benefício do medicamento está demonstrado na literatura científica	11	19	<p>12 estudos sobre o uso do RTX em outra doença (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, leucemia linfocítica crônica, etc)</p> <p>3 estudos já utilizados no relatório / incluídos nas revisões sistemáticas do relatório ou do PTC</p> <p>2 estudos sobre o melhor esquema de dose / protocolo de tratamento com RTX (comparando a associação R-CHOP x R-CVP x R-FM)</p>	Os estudos enviados não trouxeram evidência suficiente para mudar a recomendação.

			<p>1 documento da Sociedade Americana de Hematologia que é favorável ao uso do rituximabe (sozinho e em combinação com QT).</p> <p>1 estudo de não inferioridade da bendamustina + RTX + QT comparado com RTX + QT</p>	
<p>Contribuições da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABRALE</p>	3	3	<p>1 - consenso que recomenda o uso do rituximabe com nível de evidência 1 A.</p> <p>1 - Ofício para o Ministério da Saúde dizendo que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a decisão pela não incorporação do RTX para a doença em questão é ultrajante e contraria os princípios de universalidade, equidade e integralidade do SUS. • <i>“a indução e a proposta de manutenção devem ser analisadas distintamente e não como apresentado no documento da CONITEC. De fato, embora a manutenção aumente a sobrevida livre de doença, o efeito na sobrevida global ainda não foi publicado.”</i> <p>1 - Abaixo assinado com mais de 60 mil assinaturas a favor da incorporação do RTX para linfomas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os estudos que embasaram a recomendação do consenso foram os mesmos estudos que estavam nas Revisões Sistemáticas. • A CONITEC fez a análise conforme a proposta apresentada pelo demandante (indução + manutenção).
<p>Contribuição da empresa demandante</p>	1	--	<ul style="list-style-type: none"> • A empresa questiona a não utilização de 7 ensaios clínicos e de diretrizes 	<ul style="list-style-type: none"> • Os ensaios clínicos fase III apresentados pelo demandante estavam contemplados nas revisões

da solicitação: Roche

internacionais e nacionais (Manual de Condutas SBOC 2011 e dos Hospitais Sírio Libanês e São José) apresentados no processo submetido pela Roche.

- O demandante esclarece algumas dúvidas, relativas ao estudo de custo-efetividade, apontadas no relatório e explica que o modelo apresentado teve a seguinte pergunta de pesquisa: *“A terapia de manutenção com rituximabe em pacientes não tratados com linfoma folicular após resposta à indução (com quimioterapia padrão e rituximabe) é uma intervenção custo-efetiva em relação às práticas de “observação” atuais?”*
- O demandante esclarece que *“os estudos clínicos em desenvolvimento pela Roche e que constam da base ClinicalTrials.gov referem-se principalmente ao desenvolvimento da formulação subcutânea do rituximabe e visam trazer principalmente*

sistemáticas apresentadas pelo próprio demandante e no PTC encomendado, desta forma os mesmos foram considerados. Os estudos fase II e as diretrizes/consensos não foram considerados, pois, conforme o Regimento Interno da CONITEC - Portaria/MS nº 2.009 de 13 de setembro de 2012 - as evidências científicas de eficácia e segurança devem ser apresentadas por meio de Parecer Técnico-Científico ou Revisão Sistemática.

- Esta pergunta não condiz com o objetivo da solicitação apresentada. Este modelo parte do pressuposto que todos os pacientes já utilizam o rituximabe em indução.

mais comodidade ao tratamento dos linfomas com esta nova formulação. Tais estudos não têm como objetivo contribuir nas evidências clínicas robustas deste medicamento que já se estabeleceu como fundamental no ganho significativo de sobrevida global de pacientes com Linfoma Folicular.”

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/06/2013 deliberaram, por unanimidade, por **não recomendar** a incorporação do Rituximabe, da forma como foi a solicitação do demandante (indução + manutenção), para o tratamento do linfoma não-hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo.

No entanto, o plenário reconheceu que o medicamento possui importante papel no tratamento da doença em questão no que diz respeito ao chamado tratamento de indução. Desta forma, a Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS apresentou uma análise para melhor definir o uso do medicamento no SUS, assim como o seu impacto orçamentário. O relatório com essa análise será publicada em consulta pública seguindo os mesmos tramites das demais solicitações de incorporações de tecnologias feitas à CONITEC.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 49/2013.

11. DECISÃO FINAL

PORTARIA Nº 40, DE 23 DE AGOSTO DE 2013

Decisão de não incorporar o medicamento rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo nas condições propostas pelo demandante (indução e manutenção em primeira linha) no 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 - Fica não incorporado o medicamento rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo nas condições propostas pelo demandante (indução e manutenção em primeira linha) no SUS

Art. 2º - O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

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.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: DOU nº 164 de 26 de agosto de 2013, pág. 51.

12. REFERÊNCIAS

NICE technology appraisal guidance – No. 243. *Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma*. January 2012. National Institute for Clinical Excellence. Acesso em: 14/01/2013. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/ta243>

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br>

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012. Incidência de Câncer no Brasil.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Parecer Técnico-Científico sobre o uso do rituximabe no tratamento do linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia. PTC 01/2013

Bula do medicamento MabThera[®].

Schulz et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma (Review). 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.1-74

Vidal et al. Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients With Follicular Lymphoma: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103: 1799-1806.